

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 208

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel DELBARRE

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 5 décembre 1931 à Calais (P. de C.)

Présentée et soutenue publiquement le 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES

TOXOPLASMOSES ACQUISES DE L'ENFANCE
(A propos de trois observations)

Président :

M. R. TURPIN

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel DELBARRE

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 5 décembre 1931 à Calais (P.de C.)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES

TOXOPLASMOSES ACQUISES DE L'ENFANCE
(A propos de trois observations)



Président :

M. R. TURPIN

Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

RECH.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Beaujon	LEGER (L.)
Cochin	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
Tenon	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARGHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
Boucicaut	SOULIÉ (P.)
Broussais	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Cochin	BARIÉTY (M.)
Hôtel-Dieu	SÈZE (S. de)
Lariboisière	DREYFUS (G.)
Pitié	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
Baudelocque	VARANGOT (J.)
Foch (Suresnes)	RENARD (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LELONG (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	COSTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	ROUX (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	GAULTIER (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	PADOVANI (P.)
Clinique toxicologique	DOMART (A.)
Clinique traumatologique	POILLEUX (F.)
Sémiologie médicale	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	TURPIN (R.)
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (M.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	GABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Anesthésiologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)
Bactériologie	PLAS (F.)
Biochimie médicale	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Carcinologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Dermato-Syphiligraphie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Electro-Radiologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hématologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Histologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Hydrologie	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Hygiène	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Maladies infectieuses	ALBAHARY (G.)
Médecine légale	PERTUISET (B.)
Médecine du travail	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)
Neuro-chirurgie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Obstétrique	
Ophthalmologie	

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) CAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (E.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.)
Pathologie exotique	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPEROCQ (G.) MANDE (R.) NOZZICONAGGI (P.) POLONGYSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) BOHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUGAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. s. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ARELINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

à qui je dois tout, cette modeste
expression de mon affection et de
ma filiale reconnaissance.

A ma SOEUR et au souvenir de JACQUES.

A mes FRERES.

A mes BELLES-SOEURS.

A mes NEVEUX et NIECES.

avec toute mon affection.

A Madeleine HAIGNERE

en témoignage de mon affectueuse
reconnaissance.

A ma FAMILLE.

A mes AMIS.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Raymond TURPIN,

Professeur de Chaire d'Hygiène et Clinique de la
Première Enfance.

Membre de l'Institut.

Membre de l'Académie des Sciences.

Chef de Service à l'Hôpital Trousseau.

En le remerciant respectueusement
d'avoir bien voulu accepter la pré-
sidence de cette thèse.

En témoignage de notre profonde
reconnaissance pour son enseigne-
ment.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Agrégé, Jacques LAFOURCADE
Médecin des Hôpitaux

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et prodigué ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre gratitude pour son enseigne-
ment et le témoignage de notre res-
pectueux attachement.

A Monsieur le Docteur G. DESMONTS

qui nous a reçu avec tant de bienveillance.

A Monsieur le Docteur P. DUCAS

Assistant de Pédiatrie à l'Hôpital Saint Antoine

En le remerciant du concours précieux qu'il
a bien voulu nous donner.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. SARAUX

Médecin Ophtalmologiste des Hôpitaux

qui nous a accueilli avec tant de bienveillance.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Province

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur G. MENEGAUX

in memoriam.

Monsieur le Professeur J. DECOURT

Monsieur le Docteur G. ALBOT

Monsieur le Docteur J. SEGUY

Monsieur le Professeur J. TURIAF

qu'ils reçoivent ici avec toute notre reconnaissance nos remerciements les plus sincères.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Alors que la découverte du toxoplasme par Ch. NICOLLE et L. MAN-CEAUX date de 1908 (125), la toxoplasmose est une maladie de connaissance relativement récente. C'est, en effet, en 1938 que sont rapportés par A. WOLF et D. COWEN les premiers cas de toxoplasmose congénitale (182). La symptomatologie de cette forme fut assez rapidement précisée et de nombreuses observations publiées. C'est en 1940-1941 que sont présentés les premiers cas de toxoplasmose acquise, chez l'adulte par H. PINKERTON et D. WEINMANN (134), chez l'enfant par A.B. SABIN (146). Depuis, la mise au point de diverses méthodes diagnostiques de laboratoire, notamment le "Dye-test" décrit par A.B. SABIN et H.A. FELDMAN en 1948 (148) et la réaction de fixation du complément utilisée par J. WARREN et A.B. SABIN en 1942 (176) et J. WARREN et S.B. RUSS en 1948 (175), a permis d'en reconnaître un nombre de cas qui va croissant à mesure qu'on pense à les mieux rechercher, et de préciser la symptomatologie de cette affection qui, très souvent cliniquement inapparente, peut avoir parfois une expression clinique dont on conçoit l'intérêt pour le diagnostic des formes maternelles notamment.

Il faut citer ici, à côté d'observations isolées rapportées un peu partout dans le monde, les travaux de J.C. SIIM (154-159) qui a montré que la toxoplasmose acquise pouvait déterminer des manifestations ganglionnaires, ceux de M.J. HOGAN et coll. (88-90), J.K. FRENKEL et L. JACOBS (68), G. DESMONTS (43) qui décrivent les formes oculaires de la maladie et précisent les méthodes de leur diagnostic souvent difficile. Parallèlement, en France comme à l'étranger, de nombreuses études ont permis de préciser la symptomatologie de cette maladie encore mal connue. Parmi les plus importantes, il faut citer celles de H.A. FELDMAN et Coll. aux Etats-Unis (56-61), de J.K.A. BEVERLEY et C.P. BEATTIE en Angleterre (17-20), de E. SAXEN et Coll en Finlande (150), de M. LELONG et Coll. en France (112-118). Récemment, enfin, de nouvelles techniques sérologiques adaptées au diagnostic de la toxoplasmose ont été préconisées, notamment un test d'hémoagglutination par L. JACOBS et M.N. LUNDE (95).

Nous nous proposons dans cette étude, d'exposer les divers aspects cliniques que peut revêtir la maladie plus spécialement chez l'enfant, de préciser les différentes méthodes de laboratoire qui permettent d'asseoir le diagnostic, en insistant sur les problèmes soulevés par leur interprétation. Nous envisagerons, aussi, le cas de la toxoplasmose acquise de la femme enceinte, pour essayer de préciser la pathogénie de la toxoplasmose congénitale et évaluer le risque encouru par le fœtus au cours de l'infection maternelle.

Nous rapportons deux cas de toxoplasmose acquise chez l'enfant observés dans le service de notre Maître M. le Professeur R. TURPIN, et une observation de toxoplasmose acquise au cours d'une grossesse ; nous remercions ici M. le Docteur DUCAS qui a bien voulu nous communiquer cette observation et nous permettre d'en faire état.

GENERALITES SUR L'INFECTION TOXOPLASMIQUE

I - LE TOXOPLASME

Le toxoplasme est un parasite rattaché au groupe des protozoaires. Le liquide d'ascite de souris blanche inoculée est un milieu de choix pour son étude.

1 - Morphologie :

Sa forme est celle d'un croissant de 2 à 4 μ de large sur 7 à 9 μ de long. Parasite intracellulaire, il se développe seulement dans le cytoplasme des cellules vivantes où il se divise et se multiplie par scissiparité. Il se présente sous 2 aspects :

a - Une forme végétative qui est celle du parasite à la période initiale aiguë de l'infection. Le parasite est alors très mobile ; il peut pénétrer dans une cellule hôte à qui il imprime des mouvements de type brownien, des ondulations de la membrane cellulaire.

b - Une forme enkystée qui est celle du parasite au stade chronique de l'infection. En vieillissant, le toxoplasme perd, en effet, de sa mobilité ; sous l'action des anticorps, la membrane de la cellule hôte s'épaissirait, une réaction des tissus environnant acheverait l'enkystement du parasite. Ces kystes ou pseudokystes persistent très longtemps, peut-être indéfiniment dans les tissus. Ils peuvent éclater si l'allergie diminue et devenir source de récidives.

2 - Résistance

En dehors de l'organisme, le toxoplasme est un parasite très fragile. Il est détruit en 10 minutes par une ébullition à 60°, ne résiste pas plus de 14 jours à une température de 4°, ne résiste pas aux antiseptiques habituels. On peut le conserver in vitro pendant plusieurs semaines à une température de -70°, in vivo, sur la souris, le cobaye, le rat, l'oeuf embryonné. Les kystes résistent, par contre, à une température de 45° et supportent sans dommage la digestion chlorhydropepsique (97). A l'intérieur d'un organisme, notamment dans les carcasses d'animaux, les formes végétatives et les kystes peuvent résister très longtemps.

II - FREQUENCE DE L'INFECTION

La fréquence de l'infection toxoplasmique doit être considérée à deux points de vue différents, celui des formes congénitales d'une part, celui des formes acquises d'autre part.

1 - Fréquence de la toxoplasmose congénitale :

Elle semble relativement rare si l'on s'en rapporte aux formes graves, donnant lieu à des manifestations cliniques bruyantes aboutissant à des séquelles importantes ou évoluant vers la mort. Ces formes seraient de l'ordre de 1 ou 2 pour 10.000 grossesses selon S.C. HOLMDAHL (91). Il semble, en fait, que la toxoplasmose congénitale soit beaucoup plus fréquente si l'on tient compte des formes cliniquement inapparentes à la naissance ou à évolution retardée, découvertes pendant la seconde enfance ou à l'adolescence à l'occasion, notamment, de troubles oculaires. Nous y reviendrons.

2 - Fréquence de la toxoplasmose acquise :

Si la toxoplasmose manifeste semble relativement rare, l'infection latente par contre est très répandue. En se basant sur la fréquence des réactions sérologiques positives, on peut dire qu'elle varie d'après l'âge, la race, le climat et les régions.

a - Variation selon l'âge : Une statistique faite récemment en France par J. COUVREUR et G. DESMONTS (37) permet d'avancer les données suivantes :

- de la naissance à 3 mois, on n'observe jamais de toxoplasmose acquise. L'existence de réactions positives traduit toujours, réserve faite d'une éventuelle forme congénitale, le transfert passif d'anticorps maternels.

- de 3 à 12 mois, la toxoplasmose acquise serait exceptionnelle, de l'ordre de 0,2%.

- De 1 à 2 ans : 12% des sujets aurait acquis la maladie.

- dans les années suivantes, ce pourcentage passerait :

- à 25% entre 2 et 4 ans
- à 52% entre 4 et 8 ans
- à 74% entre 8 et 15 ans.

- chez l'adulte, l'enquête portant sur des femmes enceintes non suspectées de toxoplasmose, le pourcentage de réactions positives serait très peu différent de 85%.

Il faut noter qu'il n'y avait aucune différence selon le sexe. J.K.A. BEVERLEY avait fait la même constatation mais A. HARBOE (82) a trouvé

un pourcentage de dye-tests positifs plus élevé chez les femmes autour de la 20^e année que chez les hommes.

b - Variations selon la race, le climat et les régions :

Le pourcentage des réactions positives serait plus élevé dans la population adulte des pays chauds (6I, 183), il serait très bas chez les esquimaux de l'Alaska et les Islandais (6I).

En Angleterre 20 à 40% de la population adulte est contaminée (13), aux Etats-Unis 17 à 35% (6I).

c - Trois remarques s'imposent donc : C'est d'abord la fréquence insoupçonnée de la maladie, et par là même des formes inapparentes puisqu'aucun des sujets testés n'était suspecté de toxoplasmose. C'est ensuite la précocité de la primo-infestation puisque 74% des enfants âgés de 8 à 15 ans ont des réactions sérologiques positives. C'est enfin le fait que 15% de femmes arrivent à l'âge de la parturition en ayant échappé à l'infection. Nous aurons l'occasion d'y revenir à propos de la prophylaxie de la toxoplasmose du nouveau-né.

III - SOURCES ET MECANISME DE L'INFESTATION

Dans tous les pays où elle a été étudiée, la toxoplasmose s'est révélée être une affection extrêmement fréquente et très répandue, tant chez l'homme que chez l'animal. Le toxoplasme a été trouvé chez un très grand nombre d'animaux domestiques, notamment le chien et le chat. Le boeuf, le cheval, le mouton et le porc sont aussi une source de contamination importante, de même que le lapin, le lièvre, le canard, le pigeon et les oiseaux de basse-cour dont les oeufs même n'échapperaient pas à la contamination (42). D'autres animaux, dont le rat palmiste, le hamster, le cobaye et la souris contractent très facilement une toxoplasmose expérimentale ; la souris blanche fait rarement une toxoplasmose spontanée, ce qui en fait l'animal d'expérimentation de choix. On pourrait continuer l'énumération : presque tout le règne animal devrait être mentionné.

Ce réservoir de parasite particulièrement étendu constitue probablement une des sources principales de la contamination humaine. Il semble bien établi que l'infection serait surtout contractée par voie orale, par ingestion de kystes parasitaires à la faveur d'une alimentation où la consommation de viande insuffisamment cuite apparaît déterminante. Les kystes, résistant à la température de 45° et supportant sans dommage la digestion chlorhydrique (97), envahiraient, dans une première étape, les ganglions méésentériques, et nous verrons plus loin la réalité de ces localisations initiales du parasite. Il est possible que le parasite, après ce premier relais, gagne par voie lymphatique et sanguine d'autres territoires ganglionnaires et les viscères, ces localisations secondaires réalisant alors les formes ganglionnaires et les formes viscérales de la maladie. Mais ce mode de contamination ne semble pas être le seul en cause. Le parasite pourrait aussi pénétrer dans l'organisme au niveau des muqueuses bucco-pharyngées (152), au niveau des téguments à la faveur d'excoriations cutanées, expliquant peut être la plus grande fréquence de l'infection chez les vétérinaires, les dépouilleurs de lapins, les bouchers (42), par morsure d'animaux domestiques, par piqure de tiques. La salive, enfin, paraît être un mode de contamination interhumaine non négligeable (28-29). On conçoit ainsi l'importance, notamment pour la femme enceinte, de certaines règles d'hygiène alimentaire, d'éviter le contact avec les animaux domestiques sources de contamination par les sécrétions nasales ou salivaires, les fécès, les urines.

A partir de la primo-infestation, on peut décrire trois phases dans l'évolution de la toxoplasmose (39):

1 - Une phase primaire caractérisée essentiellement par la dissémination du parasite par voie lymphatique et sanguine à partir d'un chancre d'incubation, par l'envahissement de la plupart des organes.

2 - Une phase secondaire où les lésions viscérales tendent à se réparer par l'apparition d'une immunisation due à la formation d'anticorps anti-toxoplasmiques. Les titres des réactions sérologiques atteignent leur maximum.

3 - Une phase tertiaire caractérisée par la persistance de parasites enkystés chez le sujet immunisé, phase cliniquement latente mais pouvant être émaillée de récidives par reprise du pouvoir pathogène des formations parasitaires à la faveur d'un fléchissement de l'immunité.

oOo

ETUDE CLINIQUE

Nous analyserons d'abord les différents symptômes de la maladie, puis nous détaillerons les examens de laboratoire qui permettent de préciser leur diagnostic. Nous envisagerons enfin les grandes formes cliniques.

oOo

A - ETUDE ANALYTIQUE DES DIFFERENTS SYMPTOMES

Cette étude repose, en partie, sur 46 observations de toxoplasmose acquise de l'enfant recueillies dans la littérature (12 - 47 - 49 - 56 - 67 - 75 - 84 - 98 - 99 - 100 - 109 - 110 - 115 - 118 - 120 - 123 - 127 - 139 - 141 - 146 - 154 - 159 - 161 - 165 - 167 - 183).

I - LES ADENOPATHIES PERIPHERIQUES

Les adénopathies périphériques sont de beaucoup les plus fréquemment observées. Sur 46 cas, nous les avons relevées 38 fois. Dans 2 cas, elles étaient localisées aux régions épitrochléenne et sous occipitale, dans 36 cas elles étaient multiples, réparties dans plusieurs territoires ganglionnaires, surtout axillaires, inguinaux, jugulo-carotidiens, occipitaux, sous maxillaires, ou généralisées à toutes les aires ganglionnaires mais gardant très souvent une prédominance céphalique. Dans 31 cas elles étaient évidentes, dans 5 cas elles étaient très discrètes, au second plan, ou retrouvées rétrospectivement. Leur taille est très variable d'un malade à l'autre et chez le même malade on retrouve souvent de gros ganglions céphaliques et de petites adénopathies dans les autres territoires. Leur volume reste cependant modéré dans la plupart des cas, comparable à une noisette ; exceptionnellement elles peuvent avoir la grosseur d'un oeuf de pigeon ou d'une prune, plus souvent on peut observer des micropolyadénopathies faites de très petits ganglions multiples et disséminés. Leur consistance est ferme ou rénitente, élastique ; elles sont bien limitées, roulent sous le doigt, n'adhèrent pas aux téguments et sont facilement mobilisables. Elles sont indolores excepté à la phase aiguë de la maladie où elles seraient légèrement sensibles (158). Elles n'évoluent jamais vers la suppuration.

Il n'est pas possible de fixer la date d'apparition de ces adénopathies, mais certaines observations de contamination accidentelle font état de leur survenue 9 à 10 jours après la piqûre initiale et de leur généralisation en une quinzaine de jours (20, 168). On a pu suivre, par contre, dans quelques cas, leur mode d'installation (115) : d'abord localisées à un territoire ganglionnaire, elles peuvent s'étendre à d'autres territoires, par étapes successives, tout en gardant une prédominance dans le territoire initialement intéressé. Mais il n'est pas exclu que, dans ces cas où elles ne sont pas d'emblée diffuses, elles le soient en fait, seulement moins volumineuses dans certains territoires, au début, où elles passent facilement inaperçues à un premier examen. Quoiqu'il en soit, c'est rarement à leur propos que l'on est amené à voir le malade, elles sont souvent ignorées de lui et de son entourage et si, dans quelques cas, elles ont pu entraîner une otalgie, une gêne à la mastication, c'est le plus souvent à un examen complet qu'elles sont retrouvées.

TYPE	Nombre	TOPOGRAPHIE
LOCALISEE	2	Epitrochléenne 1 Sous occipitale 1
MULTIPLES	31	Axillaires 18 Inguinales 18 Jugulo carotidiennes 14 Occipitales 7 Sous maxillaires 7 Epitrochléennes 3 Rétrocrurales 2 Sous mentales 2 Trapézienne 1
AU SECOND PLAN	5	
PAS D'ADENOPATHIES	8	
TOTAL	46	

Fréquence et répartition des adénopathies périphériques d'après 46 observations de toxoplasmose acquise de l'enfant.

Leur évolution revêtirait surtout un caractère prolongé (115-158). Lorsqu'ils sont gros et douloureux, les ganglions diminuent de volume et cessent d'être sensibles en 1 à 4 semaines, mais l'examen les retrouve pendant de longs mois, jusqu'à 1 an - 18 mois. Cette régression serait plus rapide sous corticothérapie (145). Les formes traînantes coïncideraient souvent avec une sérologie qui resterait longtemps positive à des taux élevés, et expliqueraient un certain nombre de ces adénopathies avec asthénie et baisse du rendement scolaire chez l'enfant.

Ainsi, trois groupements cliniques peuvent être individualisés :

a - Une forme de polyadénopathies subaiguës, forme de début, rappelant la mononucléose infectieuse par la topographie des adénopathies à prédominance céphalique, le caractère des ganglions sensibles voire douloureux.

b - Une forme de polyadénopathies froides, multiples, traînantes, qui doit faire songer à la toxoplasmose, surtout chez l'enfant où un tel tableau est fréquent et souvent négligé.

c - Une forme monoganglionnaire qui peut simuler une réticulose maligne ou une maladie de Hodgkin. Nous y reviendrons.

II - LES ADENOPATHIES PROFONDES

Des localisations ganglionnaires profondes peuvent s'observer au cours de la toxoplasmose acquise. Certaines radiographies du thorax, pratiquées à titre systématique ou à l'occasion d'une petite toux inexpliquée, ont pu montrer l'existence d'une ou plusieurs adénopathies médiastinales (118 - 154), disparaissant au bout de plusieurs mois. S'il est logique de penser que de telles images, quand elles sont associées à une polyadénopathie périphérique, puissent relever de l'infection toxoplasmique, il est par contre plus difficile, sinon impossible, de l'affirmer quand elles existent isolément.

Des adénopathies mésentériques ont également été constatées comme localisation initiale vraisemblable d'une toxoplasmose acquise. C'est le cas de cette fillette de 6 ans (100) qui est opérée pour épisodes abdominaux douloureux répétés. On découvre, à l'intervention, des ganglions mésentériques très augmentés de volume, et le jour même apparaît un épisode fébrile à 39° qui va décroître mais persistera pendant deux mois au cours desquels vont survenir des adénopathies superficielles, sans splénomégalie. La réaction de Paul et Bunnell est négative, mais on note une forte lymphocytose. Deux mois après l'intervention, les réactions sérologiques de toxoplasmose sont très positives (test de lyse à 1/10.000) et le toxoplasme est isolé à partir du broyat d'un ganglion périphérique inoculé à la souris.

L'enchaînement des faits paraît encore plus précis dans cette autre observation d'un garçon de 3 ans 1/2 (139) qui est opéré le 9 Mai 1957 pour une crise d'appendicite absolument typique. A l'intervention, l'appendice est normal, mais on trouve un peu de liquide intrapéritonéal et trois énormes ganglions mésentériques du volume d'une noix. Les suites opératoires sont simples, la fièvre cède en 4 jours, mais des réactions sérologiques pratiquées dès le lendemain vont montrer une élévation significative du taux des anticorps :

Dates	Test de lyse	Fixation du complément
10.V.57	1/1.000	négative.
3.VI.57	1/5.000	1/100
18.VI.57	1/10.000	1/100
21.1.58	1/5.000	1/100

La localisation initiale mésentérique de l'infection paraît donc, dans ces deux cas, pouvoir être retenue : découverte d'adénopathies mésentériques en l'absence de toute infection locale, installation sans délai de fièvre, élévation significative du taux des anticorps, quasi immédiate dans l'un, contemporaine, dans l'autre, de l'apparition d'adénopathies périphériques dans les semaines suivantes. Ces faits s'accordent d'ailleurs avec la maladie expérimentale chez le cobaye : importante localisation mésentérique initiale lorsque le parasite pénètre par voie digestive. Cette localisation mésentérique initiale semble précéder la dissémination du parasite, l'animal sacrifié 3 jours après l'ingestion, on peut isoler le parasite des ganglions mésentériques alors que l'inoculation des autres viscères reste négative. Ce fait n'est pas rare, non plus, dans la toxoplasmose expérimentale chez le chien (115) et le singe (170).

On ne peut nier l'importance de ces constatations qui peuvent être rattachées au mode, encore hypothétique, de la contamination humaine, mais si l'isolement du toxoplasme à partir d'un ganglion mésentérique (24) a démontré son rôle comme agent d'adénite mésentérique aiguë, il ne semble pas que la toxoplasmose en soit une cause fréquente ou que les localisations mésentériques des adénopathies toxoplasmiques entraînent souvent des manifestations cliniques suffisantes pour justifier une laparotomie : en inoculant à la souris le broyat de 28 ganglions mésentériques prélevés au cours de laparotomie, J. COUVREUR (115) a obtenu des réactions négatives dans tous les cas, mais deux enfants seulement avaient des réactions sérologiques positives, et même moyennement positives. Il semble, par contre, très fréquent de noter des douleurs abdominales à la période de début vraisemblable de la maladie (14 fois sur 39 pour COUVREUR).

III - LES MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES

1 - L'exanthème :

Les manifestations cutanées de la toxoplasmose acquise sont relativement peu fréquentes. M. LELONG et Coll (115) les observent dans 24 de leur 227 observations mais n'incriminent la toxoplasmose que dans 12 cas. Nous les avons notées dans 7 de nos 46 observations. Une de leurs particularités est d'apparaître au tout début de l'évolution de la maladie, un ou deux jours après la survenue des adénopathies dans les observations de contamination accidentelle (25 - 163), 17 jours après la piqûre initiale dans un cas rapporté par J.K.A. BEVERLEY (20), sans doute au cours de la phase de dissémination du parasite, et de s'accompagner toujours de fièvre, d'autant plus élevée que l'éruption serait plus intense.

Cette éruption revêt une forme maculaire ou maculo-papulaire, faite de petits éléments de 2 à 5 mms de diamètre, parfois plus rosés à la périphérie qu'au centre, ne s'effaçant pas complètement à la pression, non confluents. Elle peut être généralisée à l'ensemble des téguments mais respecte la paume des mains et la plante des pieds. Elle peut être localisée sur le cou, le tronc, la racine ou la face d'extension des membres. Elle peut être réduite simplement à quelques macules ou maculo-papules sur le visage et le tronc. Son évolution se fait d'une seule tenue ; débutant parfois à la face pour s'étendre ensuite au reste du corps, elle s'atténue progressivement ; les éléments qui la constituent virent au brun et disparaissent en quelques jours, au maximum deux semaines, d'autant plus rapidement que l'éruption est discrète. Il est rare qu'elle soit prurigineuse et elle peut laisser, au terme de son évolution, une fine desquamation transitoire. On a signalé l'existence d'éléments purpuriques, pouvant coexister avec l'exanthème. Dans un cas, ces éléments ont précédé de quelques jours le début d'un syndrome méningé rapidement régressif. Ils ne s'accompagnaient d'aucun signe thrombopénique et ont disparu en trois jours (115).

2 - L'énanthème

L'énanthème est un signe très rarement observé au cours de la toxoplasmose acquise. J.P. GARIN a décrit une stomatite aphteuse et membraneuse à propos de laquelle il discute la possibilité d'une porte d'entrée bucco-pharyngée du parasite (152). Ce fait avait déjà été signalé par J.C. SIIM (154) mais n'a pas été confirmé par le travail de W. SIRCUS portant sur 120 cas (160) ni par LELONG et Coll. dans une étude de 227 observations (115) ; ceux-ci décrivent, par contre, une lésion à type de vésicule sur la face dorsale de la langue, arrondie, de 2 mms de diamètre, contenant un liquide citrin, non enchassée, semblant douloureuse, entourée d'un halo rouge de 1 mm de large. Cette vésicule se rompt en 24 heures, laissant une ulcération qui disparaît le jour suivant. Ils signalent aussi l'existence de pétéchies du voile du

palais chez une fille de 27 mois qui présentait une forme mononucléosique avec cellules mononuclées atypiques dans le sang et élévation significative du taux des anticorps, et attirent l'attention sur la recherche de ce signe, précoce et caractéristique au cours de la mononucléose infectieuse (93, 153), mais qui ne serait pas spécifique de cette maladie. Enfin, on décrit souvent comme manifestations de début de la maladie, un coryza séreux, une angine érythémateuse en règle discrète mais parfois plus importante avec grosse inflammation des amygdales (167). Si certains y voient une porte d'entrée possible du parasite (71). s'il semble que de telles manifestations soient fréquentes : J.K.A. BEVERLEY les a observées 10 fois sur 30 cas (18), M. LELONG et coll. (115) n'ont jamais pu les rapporter avec évidence à la toxoplasmose ne les ont jamais notées au cours des syndrome simulant la mononucléose infectieuse.

Ainsi, dans une proportion qui semble être de l'ordre de 5 à 10% des cas, on peut voir apparaître au début clinique d'une toxoplasmose acquise, une éruption cutanée érythémato-papuleuse, fébrile, de courte durée, exceptionnellement associée à des lésions linguales, plus souvent à une rhinopharyngite, une amygdalite, une aphtose, dont l'origine toxoplasmique est du reste discutable.

IV - LES MANIFESTATIONS MENINGO-ENCEPHALITIQUES

Elles furent décrites pour la première fois en 1941 par SABIN (146) à propos de deux cas dont l'un a guéri et l'autre a succombé. Depuis, on en retrouve que quelques exemples dans la littérature (47, 56, 84, 115, 123, 141, 163, 183).

La méningo-encéphalite toxoplasmique peut débiter par un syndrome méningé fébrile avec raideur de la nuque, signe de Kernig. Plus souvent, ce sont des céphalées sans caractère précis, accompagnées de somnolence, de rachialgies, d'hyperesthésie cutanée, et surtout des convulsions localisées ou généralisées qui attirent l'attention. La fièvre est constante, rarement élevée et dans un cas, on a noté un purpura transitoire, sans modification plaquettaire (115).

L'examen neurologique peut objectiver un déficit moteur localisé au niveau d'un membre, une paralysie d'une ou plusieurs paires crâniennes. Le liquide céphalo-rachidien est clair, parfois hypertendu. Une lymphocytose parfois importante, pouvant dépasser 2.000 éléments par mm³ et une albuminorachie discrète en sont les caractéristiques essentielles. Le taux des sucres et des chlorures n'est pas modifié. On peut isoler le toxoplasme par inoculation à l'animal ; dans de rares cas (47-141) il a pu l'être directement après centrifugation. L'électro-encéphalogramme montre des ondes lentes témoignant d'une souffrance cérébrale localisée ou généralisée.

L'évolution se fait habituellement vers la guérison, sans séquelles. L'amélioration clinique est rapide et dès la fin de la première semaine, aucun signe ne persiste. Parfois la guérison est plus tardive, les épisodes convulsifs se renouvelant pendant plusieurs mois dans un cas rapporté par M. LELONG (115). On n'a jamais observé de séquelles. Les anomalies du liquide céphalo-rachidien régressent rapidement et, en quelques jours, le taux de l'albumine redevient normal et la réaction cellulaire disparaît. Les altérations électriques s'améliorent, en règle rapidement, en 2 à 3 semaines, parfois plus lentement comme nous le verrons dans l'une des 3 observations que nous rapportons dans cette étude.

Mais cette évolution n'est pas la règle ; une aggravation peut survenir. Dans les deux cas auxquels nous nous référons (47 - 146), il s'agissait de formes d'emblée sérieuses avec atteinte marquée de l'état général, profond malaise, hyperthermie, déficit moteur, convulsions généralisées. Vers le 8° ou 15° jour apparaît un coma profond avec mouvements convulsifs localisés, hyperthermie, tremblements Parkinsonniens, myosis, ptosis, paralysie du voile du palais, incontinence : sphinctérienne, troubles respiratoires. La mort survient 2 à 4 semaines après le début clinique.

L'examen histologique trouve des foyers de nécrose, infiltrés de cellules irrégulières à noyaux picnotiques, disséminés dans le cortex, le tronc cérébral, la moelle cervicale. Les méninges sont épaissies par endroit, infiltrées par des mononucléaires et des cellules polynucléaires. Parfois les

cellules nerveuses montrent des lésions de chromatolyse. Aucun kyste n'est retrouvé.

Il est difficile d'évaluer la fréquence de l'atteinte cérébro-méningée au cours de la toxoplasmose acquise de l'enfant. Nous en avons relevé 13 cas dans la littérature. Selon A.D. HOOPER (94), à l'autopsie des formes généralisées, mortelles de la maladie, on trouve des lésions histologiques du cerveau dans les 2/3 des cas et dans près de la moitié des cas, on a pu isoler le parasite des centres nerveux.

V - LES MANIFESTATIONS OCULAIRES

La fréquence de l'origine toxoplasmique des affections oculaires en général est très faible. Elle est estimée par R. WEEKERS à 0,2% (177). Celle des chorioretinites toxoplasmiques acquises, comparée aux autres manifestations de la toxoplasmose, le serait aussi (56).

1 - Symptomatologie :

On décrit, chez l'adulte, une riche symptomatologie : simple bouton de choroidite ou chorioretinite disséminée, conjonctivite, névrites optiques à toxoplasme ; surtout des localisations uvéales isolées, antérieures ou postérieures avec hyalite et troubles poussiéreux du vitré ; périphlébites rétiniennes avec hémorragies dans le vitré, souvent associées à des lésions de chorioretinite granulomateuse. En fait, la difficulté, chez un adulte, est d'arriver à un diagnostic étiologique de certitude. Nous avons vu, en effet, quelle est la fréquence de l'infection inapparente, et il est a priori bien certain que n'importe quelle lésion oculaire, quelle qu'en soit l'origine, peut coïncider avec des réactions de toxoplasmose positives :

Chez l'enfant, le problème qui se pose est celui de l'existence même de ces lésions oculaires acquises. Il est dominé par l'existence de chorioretinites congénitales pures passées inaperçues à la naissance et reconnues souvent tardivement à l'occasion de remaniements ou de poussées inflammatoires (6, 88), survenant volontiers dans la deuxième décade de la vie. Ces rechutes se manifestent le plus souvent par des troubles oculaires de survenue brutale : baisse importante de l'acuité visuelle, déficit fonctionnel d'un oeil. L'examen du fond d'oeil découvre des lésions blanchâtres, denses au centre, oedémateuses sur les bords, siégeant au pôle postérieur. Les lésions hémorragiques sont rares, mais il peut exister des signes d'uvéite avec obscurcissement des milieux transparents. L'évolution de ces lésions se fait progressivement par réduction de l'oedème périphérique, lente pigmentation du centre de la lésion, amélioration relative des fonctions visuelles résultant de l'éclaircissement des milieux optiques et de la régression des désordres rétiens.

Il semble, cependant, que tout ne se limite pas, chez l'enfant, à ces récidives de chorioretinites congénitales ; certaines observations où l'on a pu déceler des réactions sérologiques très positives chez l'enfant et faiblement positives chez la mère paraissent bien prouver l'existence de formes acquises de chorioretinite (115).

2 - Pathogénie des chorioretinites congénitales à rechute :

J.K. FRENKEL et L. JACOBS (68) ont invoqué, pour expliquer la pathogénie de ces formes congénitales à rechutes, l'extension de proche en proche d'un foyer cicatriciel ancien à l'occasion d'une récidive de ce dernier

par rupture de kystes rétinien. Cette rupture peut se produire très tardivement après 10 ou 20 ans, voire davantage. Il est également possible que les tissus oculaires déjà sensibilisés par l'infection congénitale, réagissent alors vis à vis des organismes libérés, qui constituent des allergènes, et répondent par une réaction inflammatoire marquée du type hyperérigique.

3 - Moyens de diagnostic des toxoplasmoses oculaires :

(Nous abordons volontairement ici ce chapitre un peu spécial pour ne pas trop morceler la question).

Le diagnostic des toxoplasmoses oculaires est souvent difficile et délicat. Les constatations tirées de l'examen ophtalmologique n'ont rien de caractéristique ; elles ne permettent pas, à elles seules, d'asseoir un diagnostic étiologique de certitude. Les réactions sérologiques d'autre part sont rarement significatives, qu'il s'agisse de formes acquises reconnues souvent tardivement après le début de l'infestation, à une période où les tests sérologiques ont perdu de leur signification, qu'il s'agisse de lésions oculaires cicatricielles où le taux des anticorps est habituellement faible, qu'il s'agisse, enfin, d'une récurrence de ces dernières, récurrence qui influe peu sur le titre d'anticorps et au cours de laquelle les réactions significatives sont rares. En fait, seul l'examen de l'humeur aqueuse permet d'affirmer l'existence d'une toxoplasmose oculaire en évolution par la démonstration d'une production locale d'anticorps (43, 126). Chez un sujet indemne de toute atteinte oculaire, la réaction de l'humeur aqueuse est positive au taux le plus bas quand celle du sérum l'est à un taux égal à 1/250 ou 1/500. Les variations du titre des anticorps de ces deux milieux se font toujours dans ce même rapport. En cas d'atteinte oculaire, trois types de réactions sont possibles :

a - La réaction de l'humeur aqueuse est négative, ou positive mais dans un rapport de l'ordre de 1/250 ou 1/500 : ceci est compatible avec l'existence d'une toxoplasmose oculaire ancienne, cicatrisée.

b - La réaction de l'humeur aqueuse est fortement positive mais cette forte positivité s'associe à une très forte concentration en protéines de l'humeur aqueuse, témoin d'une réaction inflammatoire locale. On titre alors des anticorps extravasés au cours de la réaction inflammatoire ; le rapport des anticorps de l'humeur aqueuse et du sérum pourrait paraître élevé. En fait, il n'est pas significatif si l'on tient compte du taux des protéines de l'humeur aqueuse, sans que l'on puisse formellement éliminer le diagnostic de toxoplasmose oculaire.

c - La réaction est significative, en l'absence de concentration anormale en protéines : elle serait alors compatible avec une chorioretinite récemment évoluée, surtout si le titre du sérum reste bas, car elle traduit la production d'anticorps in situ, donc la présence du parasite.

La comparaison des titres d'anticorps de l'humeur aqueuse et du sérum doit donc tenir compte de la teneur en protéines de ces deux milieux. C'est ce que définit le coefficient toxoplasmolytique formulé par G. DESMONTS.

$$\begin{array}{c}
 \text{Toxoplasmolysine} \quad \frac{\text{Humeur aqueuse}}{\text{Sérum}} \\
 = \frac{\quad}{\quad} \\
 \text{Globulines} \quad \frac{\text{Humeur aqueuse}}{\text{Sérum.}}
 \end{array}$$

ou quotient du rapport des anticorps respectifs de l'humeur aqueuse et du sérum sur celui des globulines de l'humeur aqueuse et du sérum. Il exprime la charge en anticorps des globulines de l'humeur aqueuse comparée à celles du sérum.

- Un coefficient aux alentours de 1 témoigne de lésions cicatricielles ou d'une infection non toxoplasmique chez un sujet dont le sérum est positif.
- Un coefficient égal ou supérieur à 8 témoigne d'une poussée évolutive de toxoplasmose oculaire.

On peut conclure ce chapitre en soulignant trois faits :

- d'abord la fréquence certaine de l'origine toxoplasmique des chorio-rétinites acquises (67 bis) ; ensuite le caractère apparemment acquis d'un très grand nombre de chorio-rétinites toxoplasmiques de l'enfant et même de l'adulte qui ne sont, en fait, que des récides de lésions congénitales latentes ; enfin la difficulté du diagnostic de ces toxoplasmoses oculaires qui nécessite le recours à des techniques d'investigation souvent fort délicates.

VI - LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Il semble bien que le toxoplasme ait une affinité particulière pour le myocarde : sur 22 cas mortels de toxoplasmose acquise, on a trouvé 17 fois des kystes toxoplasmiques dans le myocarde (94). On a évoqué la toxoplasmose à l'origine de certaines myocardites, certains l'ont même affirmé sur l'existence de titres élevés d'anticorps contemporaine des troubles cardiaques (132), à quoi on peut objecter qu'une simple coïncidence c'est pas à exclure. M. LELONG et coll. (115), sur 19 cas d'hypertrophie cardiaque inexpiquée, dont un cas de cardiomégalie familiale rapporté par J. FACQUET (55), n'ont observé de réactions sérologiques franchement positives que dans 2 cas, encore n'ont-ils pu rattacher les manifestations cliniques rencontrées (cardiomégalie gauche, tachycardie paroxystique rebelle) à la toxoplasmose faute d'avoir noté une ascension significative des anticorps. On ne peut cependant rejeter l'existence de myocardites au cours de la toxoplasmose acquise : J. STROM (163) note, chez un laborantin contaminé accidentellement, des douleurs angineuses accompagnées de modifications électrocardiographiques persistant plusieurs mois ; R.E. POTTS (135) réussit à isoler le parasite par inoculation à l'animal du tissu myocardique d'un adulte décédé de myocardite avec sérologie fortement positive.

Ces faits permettent de dire que la localisation myocardique du toxoplasme existe, qu'elle n'entraîne que rarement des signes cliniques et ne représente qu'exceptionnellement la cause d'un syndrome myocardique (115). Ils suggèrent, néanmoins, de suspecter la toxoplasmose dans toutes les formes de cardiomégalie familiale obscure, d'hypertrophie cardiaque idiopathique, dans les coronarites du jeune.

VII - LES MANIFESTATIONS GENERALES ET FONCTIONNELLES

1 - La fièvre :

La fièvre paraît être un signe fort inconstant ; J.K.A. BEVERLEY et C.P. BEATTIE (18) ne l'observe dans aucun de leur 30 cas ; M. LELONG et Coll. (115) la relèvent dans 63 cas sur 227. On la retrouve avec une certaine régularité dans les formes exanthématiques, contemporaine de l'éruption, mais sans rapport avec son intensité, ainsi que dans les formes avec atteinte cérébro-méningée. Dans les formes ganglionnaires, elle peut précéder de plusieurs jours l'apparition des adénopathies ou s'installer avec elles. Elle reste le plus souvent discrète, ne dépassant pas 38°, éphémère, cédant au bout de 3 à 5 jours. Il existe, cependant, des exemples où le caractère fébrile de l'affection est plus net : fièvre à 40° d'apparition brutale (49), fièvre en plateau, fièvre prolongée, oscillante (67, 100, 118).

2 - L'asthénie :

L'asthénie paraît fréquente. Elle peut déjà se manifester avant l'apparition des signes cliniques et se prolonger pendant la convalescence.

3 - L'anorexie :

L'anorexie, quand elle existe, n'est jamais assez importante pour modifier beaucoup la courbe pondérale ou altérer d'une manière sensible l'état général.

4 - Les céphalées :

Des céphalées, sans caractère particulier, peuvent exister en dehors d'une atteinte cérébro-méningée. Elles soulèvent la possibilité de formes de transition avec les formes encéphalitiques (18).

5 - Les arthralgies :

Elles peuvent affecter une ou plusieurs articulations, mais ne s'accompagnent pas de manifestations inflammatoires locales. Elles peuvent être un des premiers symptômes de la maladie. Elles sont rarement mentionnées dans les 46 observations que nous avons relevées.

6 - Les myalgies :

Des myalgies sont possibles, parfois très intenses dans les formes méningées et les formes graves de la maladie (103 bis). Elles traduisent vraisemblablement une localisation musculaire du parasite.

VIII - LA SPLENOMEGALIE

La splénomégalie constitue un signe excessivement rare de toxoplasmose acquise (1 cas sur 227 pour M. LELONG et coll).

Nous l'avons trouvée mentionnée 3 fois, mais jamais de façon évidente. Sa constatation au cours d'un syndrome clinique ou hématologique évoquant la mononucléose infectieuse rend cette dernière maladie plus vraisemblable que la toxoplasmose acquise.

IX - LES MANIFESTATIONS SANGUINES

1 - L'hémogramme :

L'hémogramme ne montre pas de grande modification de la série rouge : le nombre des hématies, le taux d'hémoglobine et la valeur globulaire ne s'écartent jamais de beaucoup des chiffres normaux. On n'a jamais noté d'anomalies de formes des hématies et il n'existe pas de modification du chiffre des plaquettes. L'étude de la série blanche semble, par contre, offrir quelques particularités.

a - Les leucocytes : le nombre des leucocytes par mm³ peut être normal. Quand il est augmenté, cette augmentation se fait généralement dans des proportions qui restent dans les limites de la normale. Il est rare de constater une hyperleucocytose franche. Cette hyperleucocytose, quand elle existe, n'a du reste aucun rapport avec la gravité de la maladie : on a pu noter des chiffres de leucocytes élevés dans des formes inapparentes, des chiffres normaux dans des formes mortelles.

b - Les polynucléaires neutrophiles : Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles est abaissé dans de nombreux cas, mais de façon très variable.

Les chiffres vont de 10% à 75% mais se situent le plus souvent entre 40% et 60%.

c - Les polynucléaires éosinophiles : plus remarquable paraît être l'existence d'une éosinophilie sanguine que l'on peut noter aussi, mais très inconstamment, au cours de la période active de l'infection congénitale (33). Elle n'est pas constante, non plus, au cours de l'infection acquise mais M. LELONG et coll. (115) l'observe dans 66 cas sur 76 hémogrammes effectués en période d'ascension des anticorps, supérieure à 7% dans 22 cas, à 10% dans 8 cas, atteignant 43% dans un cas à la fin de la période d'ascension des anticorps et au terme d'une méningo-encéphalite. Cette éosinophilie peut être transitoire, ou s'élever progressivement puis disparaître, ou au contraire persister à plusieurs examens successifs.

d - Les lymphocytes : Le pourcentage des lymphocytes peut être normal ; souvent il est élevé, parfois de manière importante : il atteint 70% dans un cas rapporté par J.C. SIM (159).

e - Les monocytes : Le taux des monocytes est très variable, le plus souvent normal, parfois bas, rarement élevé : 75% dans un cas rapporté par M. LELONG (115).

f - Cellules mononucléées : On trouve parfois, des cellules mononucléées de grande taille, à noyau peigné, à cytoplasme très basophile. J.K.A. BEVERLEY les observe 5 fois sur 30 cas (18). Ces cellules sont très peu différentes de celles décrites au cours de la mononucléose infectieuse, et le fait qu'elles apparaissent, dans les 2/3 des cas, au cours de la période d'ascension des anticorps (115) laisse supposer que la toxoplasmose acquise est bien responsable de mononucléose sanguine.

2 - Vitesse de sédimentation globulaire :

La vitesse de sédimentation globulaire, quand elle est faite, peut être normale. C'est le cas le plus habituel. Elle est parfois accélérée mais d'une manière peu significative. On ne peut en tirer d'argument diagnostique.

3 - Pour conclure ce chapitre :

il faut souligner que, dans la majorité des cas, on ne trouve aucune modification hématologique au cours de la toxoplasmose acquise. Quand elles existent elles permettent parfois d'orienter le diagnostic :

a - par le nombre de leucocytes généralement normal,

b - le taux des polynucléaires neutrophiles près des chiffres normaux.

c - l'existence d'une éosinophilie sanguine, rarement élevée, souvent modérée, prenant toute sa valeur par son association à une mononucléose sanguine, parfois nette mais beaucoup moins fréquente qu'au cours de la mononucléose infectieuse.

d - par la brièveté de ces modifications hématologiques.

Devant une éosinophilie inexpliquée, on doit envisager le diagnostic de toxoplasmose, et devant un syndrome associant polyadénopathies et éosinophilie sanguine, on a de bonne chance de dépister une toxoplasmose acquise (115).

Leucocytes.	Neutrophiles.	Eosinophiles	Lymphocytes.	Monocytes
≤ 5.000 - 1 cas ≥ 5.000 - 29 cas ≥ 5.000 - 23 cas ≥ 9.000 - 13 cas ≥ 11.000 - 6 cas ≥ 15.000 - 3 cas dont 1 à 30 000	$\geq 75\%$ - 0 cas $\leq 75\%$ - 30 cas $\leq 60\%$ - 25 cas $\leq 40\%$ - 6 cas $\leq 3\%$ - 3 cas dont 1 à 10%	$\leq 2\%$ - 15 cas $\geq 3\%$ - 15 cas $\geq 6\%$ - 12 cas $\geq 9\%$ - 7 cas $\geq 15\%$ - 3 cas dont 1 à 43%	$\leq 25\%$ - 7 cas $\geq 25\%$ - 23 cas $\geq 35\%$ - 18 cas $\geq 45\%$ - 14 cas $\geq 55\%$ - 9 cas $\geq 65\%$ - 1 cas dont 1 à 78%	$\leq 10\%$ - 24 cas $\geq 10\%$ - 6 cas $\geq 15\%$ - 3 cas $\geq 20\%$ - 2 cas
Cellules mononucléées anormales 5 cas	Vitesse de sédimentation globulaire Normale - 5 fois Accélérée - 6 fois			

Variations des éléments figurés du sang d'après 30 hémogrammes

Manifestations	Nombre de cas
Adénopathies périphériques	38
Adénopathies médiastinales	4
Adénopathies mésentériques	2
Méningo-encéphalites	13
Exanthèmes	7
Enanthèmes	2
Choriorétinites	3
Fièvre	23
Myocardites	1
Spléno-mégalie	3
Rhino-pharyngites	12
Douleurs abdominales	4
Asthénie	8
Céphalées	8
Arthralgies	2

Fréquence respective des différents symptômes cliniques

d'après 46 observations.

B - ETUDE BIOLOGIQUE

Cette étude est basée, d'une part sur la mise en évidence du parasite soit par examen direct soit par isolement de celui-ci à partir d'un matériel prélevé que l'on inocule à l'animal, d'autre part sur l'existence de réactions sérologiques traduisant un processus d'immunisation de l'organisme infesté par le toxoplasme.

I - EXAMEN DIRECT - INOCULATION A L'ANIMAL :

Le matériel d'étude est le plus souvent constitué par un ganglion périphérique prélevé par biopsie, le liquide céphalo-rachidien dans lequel on a pu mettre en évidence le parasite directement après ultracentrifugation (47, 141), le tissu musculaire (158). On a pu isoler aussi le parasite du sang chez une femme qui présentait une forme inapparente de toxoplasmose acquise (136) mais ce fait n'a pu être confirmé dans une observation récente de A. HOPPELER et coll. (94 bis). On l'a retrouvé ou isolé de la plupart des tissus ou viscères. Nous citerons les principaux : salive (26), ulcérations pharyngées et stomatite aphteuse (152), sécrétions de conjonctivite (4), cerveau, myocarde, milieux oculaires, macules ou vésicules cutanées.

On peut observer directement le parasite sur les frottis colorés au May-Grünwald-Giemsa : le toxoplasme présente une forme arquée, en croissant ou en banane, avec une extrémité arrondie où se trouve un noyau coloré en rouge, et une extrémité effilée. Le cytoplasme est bleu pâle. Le parasite mesure 5 à 7,4 sur 2 à 3 μ : Sa caractéristique est d'être intracellulaire, dans des cellules réticulo-endothéliales, des macrophages, des histiocytes, des lymphocytes. Sur les coupes, sa taille est plus petite, sa forme est ovale ou arrondie. On peut voir des "pseudokystes" de 15 à 40 μ de diamètre entourés d'une membrane et renfermant plusieurs dizaines de parasites.

La technique d'isolement par inoculation à l'animal offre plus de garantie car l'identification du parasite y est moins sujette que dans la précédente aux erreurs d'interprétation. La souris blanche, qui ne présente que très exceptionnellement une toxoplasmose spontanée, est l'animal de choix, mais le cobaye et le hamster sont aussi utilisés. On s'assure d'abord que les réactions sérologiques des animaux sont négatives, puis on leur inocule, par voie intrapéritonéale ou intra-cérébrale, un broyat, en suspension dans du sérum physiologique, du matériel prélevé. Des contrôles sérologiques répétés permettent d'objectiver l'apparition des anticorps spécifiques chez les animaux inoculés, et parfois même, dès le 5^e, 10^e jour, on peut mettre en évidence le parasite dans le liquide d'ascite, mais il est le plus souvent nécessaire de recourir à des inoculations successives à d'autres lots d'animaux

à partir du liquide péritonéal ou du broyat des viscères des animaux sacrifiés. La date du passage varie suivant les auteurs, pour les uns avant le 10^e jour, pour d'autres vers le 15^e, 20^e jour. La technique employée par G. DESMONTS (46) consiste à surveiller les animaux inoculés pendant 1 mois 1/2. Si après ce délai, les réactions sérologiques sont encore négatives, l'inoculation est considérée comme négative. Si les réactions se positivent, l'expérience est confirmée par la recherche des kystes dans le cerveau des animaux sacrifiés et par passage du broyat cérébral à des souris neuves traitées par la cortisone. Pour le même auteur, l'inoculation d'un broyat ganglionnaire est positive surtout si l'infection est récente, et les résultats sont moins réguliers avec le muscle strié ou le myocarde.

II - LES METHODES SEROLOGIQUES

Deux méthodes sont utilisées : le Dye-test de Sabin-Feldman et la réaction de fixation du complément.

1 - Le Dye-test utilise la propriété du sérum immun d'inhiber la coloration vitale du toxoplasme, ou plus exactement du cytoplasme parasitaire par le bleu de méthylène alcalin. Le mécanisme de cette inhibition résulte d'un effet de lyse du parasite (d'où le terme de test de lyse du parasite employé par G. DESMONTS) par l'anticorps spécifique, en présence d'un facteur accessoire comparable au complément des réactions d'hémolyse. La rupture du parasite donne issue à une gouttelette de cytoplasme. Ayant perdu son cytoplasme, le toxoplasme ne se colore plus de la même façon que le toxoplasme intact. La lecture peut se faire aussi, sans coloration, au microscope à contraste de phase, à un grossissement plus faible (116) : les toxoplasmes lysés ont perdu leur réfringence et apparaissent sombres et de structure granuleuse. Le titre des sérums positifs se définit comme la dernière dilution lytique pour la moitié des toxoplasmes présents.

L'anticorps de la réaction de Sabin-Feldman est donc un anticorps lytique, une sensibilisatrice, thermostable. Il n'agit qu'en présence de sérum frais négatif, c'est à dire de complément. Ce complément, ou facteur accessoire, ou activateur, comprend toutes les fractions du complément hémolytique, plus un élément qui serait la properdine (58).

2 - La réaction de fixation du complément : son principe est bien connu et nous n'y insisterons pas. La méthode type Kolmer comportant une fixation prolongée à la glacière semble donner les meilleurs résultats. La difficulté cependant, dans l'application de cette réaction à la toxoplasmose est d'exiger un complément spécialement préparé. En effet, des cobayes non inoculés ont parfois des anticorps fixant le complément en présence d'antigènes toxoplasmiques (45). Si le sérum de l'un est utilisé dans le complément, l'antigène paraîtra faussement anticomplémentaire et la réaction ne sera plus valable.

L'antigène classique de Warren et Russ (175) préparé à partir de membranes chorio-allantoïdiennes d'oeufs incubés, inoculés puis centrifugés à grande vitesse selon la technique de Sabin, représente la fraction soluble échappée des corps parasitaires lysés. La réaction obtenue avec cet antigène n'est pas parallèle à celle du Dye-test. Elle devient positive plusieurs semaines après le Dye-test, son titre est nettement inférieur, de l'ordre de 1/32 à 1/64 tandis que le Dye-test est au 1/1000 à 1/10.000. Elle redevient négative quelques mois après le début de l'infection, tandis que le Dye-test reste très longtemps positif.

G. DESMONTS utilise une préparation à partir de l'exsudat péritonéal de souris inoculées (41). L'antigène n'est pas centrifugé et contient tous les

corps parasitaires. La réaction est strictement parallèle au test de lyse : toutes deux deviennent positives ensemble, atteignent des titres élevés et identiques et régressent parallèlement. Cette méthode mettrait en évidence le même anticorps qui agit dans la réaction de Sabin-Feldman mais n'aurait pas la même spécificité en présence de titres faibles d'anticorps.

Signalons aussi que ROGER et GIROUD ont décrit une préparation à partir du poumon de souris inoculée par voie intra-trachéale (142).

La spécificité du Dye-test et de la réaction de fixation du complément, mise en doute par AWASD (8) est actuellement bien établie. Ces réactions traduisent l'existence, dans l'organisme, d'anticorps antitoxoplasmiques.

Le délai d'apparition de ces anticorps, par rapport à la date d'inoculation, varie chez l'animal de 5 et 30 jours (G. DESMONTS) ; chez l'homme, ce délai paraît aussi variable si l'on se rapporte aux rares cas où il a pu être calculé : 13^e jour pour P.H. VAN THIEL (169) ; 16^e jour pour J.K.A. BEVERLEY (20) ; plus de deux mois pour J. BROWN (25). Il semble d'autre part que ces réactions deviennent positives dans la première semaine de la maladie clinique (20-40-163), bien que, dans un cas, elles ne le soient devenues qu'après plus d'un mois (25).

La période d'accroissement du taux des anticorps, à partir de leur date d'apparition, est généralement comprise entre 1 mois 1/2 et 2 mois ; cet accroissement serait surtout net vers le milieu de cette période (40). Il faut noter, à ce sujet, que la réaction de fixation du complément pratiquée avec l'antigène classique, ne devient positive, comme nous l'avons vu, que plusieurs semaines après le "Dye-test" (2 à 4 semaines), que son titre maximum reste nettement inférieur à celui du "Dye-test". Cette dissociation existant au début de l'infection est considérée comme une preuve de toxoplasmose récente. Il faut encore souligner qu'avec la méthode qu'emploie G. DESMONTS, l'évolution de taux d'anticorps est le plus souvent parallèle ; parfois même ceux titrés par la réaction de fixation du complément atteignent plus rapidement leur chiffre le plus élevé. Seule compte, en fait, pour affirmer une toxoplasmose récente, une ascension nette des anticorps entre deux prélèvements sanguins ; cette ascension serait surtout significative entre le 8^e et le 30^e jour de la maladie (115).

Les chiffres les plus élevés que peuvent atteindre les anticorps titrés sont très variables et sont sans rapport avec l'intensité clinique de la maladie. Des affections inapparentes peuvent dépasser le 1/10.000. Il est, par contre, nécessaire, pour confirmer un diagnostic cliniquement établi, d'exiger des taux minima. Les opinions à ce sujet varient selon les auteurs : pour le "Dye-test", ils seraient de 1/128 (I.A.B. CATHIE), de 1/256 (A.B. SABIN - M.J. HOGAN) de 1/500 (G. DESMONTS) ; pour la réaction de fixation du complément, de 1/8 (A.B. SABIN - I.A.B. CATHIE), de 1/500 (G. DESMONTS).

La régression du taux des anticorps peut être extrêmement variable d'un sujet à l'autre. On peut néanmoins la schématiser de la manière suivante (40) :

- Au cours des 3 premiers mois, les réactions restent supérieures à 1/1000 dans 99% des cas.

- Au cours des 3 mois suivants, les réactions sont généralement encore très positives, mais on observe parfois une chute nette des anticorps.

- Du 6^e au 12^e mois, les anticorps restent élevés dans 70% des cas. Les autres ont des réactions moyennes et quelques uns déjà des taux faibles.

- Au cours des 3 années suivantes, l'évolution est plus variable. Les 2/3 des sujets ont des réactions moyennes ou faibles, 1/3 gardent un taux élevé d'anticorps, sans rapport avec la sévérité du syndrome infectieux initial, en rapport peut être avec la persistance de polymicroadénopathies pouvant évoluer par poussées successives avec parfois rechute sérologique .

Ceci peut permettre de situer approximativement la date probable du début de l'infection, des taux élevés supérieurs à 1/1000 correspondant à une infection récente de moins de 6 mois ; des taux moyens entre 1/100 et 1/1000 correspondant à une infection survenue de 1 à 4 ans auparavant ; des taux faibles, inférieurs à 1/100 signifiant infection ancienne, compte-tenu, bien sûr, des variations individuelles (régressions précoces et rapides, tardives et lentes, rechutes sérologiques secondaires) exposées plus haut.

III - LES AUTRES TESTS

1 - Le test de neutralisation ou "rabbit skin -test",

décrit par A.B. SABIN et I. RUCHMAN, en 1942 (149), fut la première réaction utilisée dans la toxoplasmose. Elle repose sur le pouvoir, que possède un sérum immun de supprimer ou d'atténuer, selon sa concentration, les lésions produites par une suspension de toxoplasmes injectée dans le derme d'un lapin. Cette réaction est actuellement complètement abandonnée, car elle est de lecture délicate, ne permet qu'une estimation grossière du taux des anticorps et paraît même de spécificité douteuse.

2 - L'intradermo-réaction à la toxoplasmine de FRENKEL (67 ter)

n'a qu'une valeur uniquement qualitative. De plus, elle ne devient positive que tardivement au cours de la maladie et persiste ensuite indéfiniment. Elle n'est utilisée que comme première investigation grossière au cours d'enquêtes épidémiologiques.

3 - Plus récemment, on a préconisé l'utilisation d'autres tests sérologiques.

La réaction d'hémagglutination de JACOBS (95) consiste à rechercher le pouvoir agglutinant du sérum sur des hématies tannées par de l'antigène toxoplasmique. J.P. GARIN (73) a mis au point des épreuves d'agglutination de particules de collodion et de bentonite chargées d'anticorps toxoplasmiques.

IV - VALEUR ET INTERPRETATION DES EXAMENS DE LABORATOIRE

La mise en évidence du parasite par examen direct ou inoculation à l'animal constitue la preuve formelle de l'infestation de l'organisme par le toxoplasme. Dans la toxoplasmose ganglionnaire, l'isolement du parasite à partir du broyat ganglionnaire s'avère toujours positif si le prélèvement est fait lors de la phase d'ascension des anticorps, et jamais quand les réactions sérologiques sont négatives. Ce fait établit donc une concordance étroite entre la sérologie et l'inoculation à l'animal. La réaction de SABIN-FELDMAN est donc certainement une réaction spécifique, un témoin sûr d'une contamination par le toxoplasme (41). La discordance entre une inoculation positive et des réactions sérologiques négatives peut être le fait d'une infection très récente, alors que les anticorps ne sont pas encore présents dans l'organisme, ou d'une infection très ancienne où des kystes hébergés par l'organisme peuvent encore se montrer virulents pour l'animal, alors que les réactions sérologiques se sont négativées.

Mais l'interprétation des renseignements fournis par les épreuves de laboratoire est surtout dominée par la nécessité absolue d'une confrontation étroite avec la clinique, car on conçoit facilement qu'une affection aussi répandue et si souvent muette de toute expression clinique, comme nous le verrons à propos des formes inapparentes, puisse exposer à des coïncidences fréquentes. L'existence de réactions biologiques significatives prouve que l'on est en présence d'une toxoplasmose acquise récente, mais elle ne permet pas d'affirmer, par elle seule, que les manifestations cliniques que l'on est amené à constater dans le même temps soient dues à la toxoplasmose. Ce n'est qu'après avoir éliminé, par un examen complet, les autres causes possibles des symptômes constatés, que l'on est en droit, si l'évolution des signes cliniques est parallèle à l'évolution des tests sérologiques, de rattacher ces signes cliniques à la toxoplasmose.

C - GROUPEMENTS SYMPTOMATIQUES : FORMES CLINIQUES

Si l'on veut grouper tous les éléments que nous venons de décrire, il semble que l'on puisse les enfermer dans trois grands cadres cliniques, le premier groupant des formes communes, symptomatiques, le second des formes inapparentes, le troisième, le plus important sans doute, particularisé par la survenue de la maladie chez la femme enceinte.

I - LES FORMES COMMUNES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

1 - La forme ganglionnaire :

Elle est de loin la plus fréquente et aussi la plus bénigne. L'élément essentiel de son diagnostic est formé par la constatation d'adénopathies qui peuvent intéresser soit d'emblée, soit progressivement tous les territoires ganglionnaires, mais atteignant habituellement d'abord les chaînes cervicales où elles restent prédominantes. Plus rarement, l'atteinte reste localisée à un seul ganglion, nous y reviendrons plus loin, ou affecte les territoires profonds, médiastinaux ou mésentériques. Ces adénopathies sont surtout caractérisées par leur régression très lente, elles peuvent persister durant des mois.

Les circonstances au cours desquelles ces adénopathies sont diagnostiquées sont très variables.

a - Elles sont parfois précédées de quelques jours par l'apparition d'une fièvre généralement modérée, accompagnée d'une asthénie souvent nette, d'algies diverses, d'une éruption cutanée, d'un énanthème ou plus souvent de signes rhino-pharyngés, parfois de toux en rapport avec des adénopathies trachéo-bronchiques. Ces symptômes persistent souvent plusieurs jours après l'apparition des adénopathies qui, elles aussi, revêtent un caractère subaigu. On conçoit que, dans ces cas, le diagnostic de mononucléose infectieuse soit souvent évoqué, que l'existence d'une leucocytose sanguine et surtout de cellules mononucléées sembleraient confirmer. Mais la réaction de Paul et Bunnell est toujours négative.

b - Dans d'autres cas, au contraire, l'épisode fébrile et les symptômes associés du début restent discrets et fugaces et cèdent complètement plusieurs jours et même parfois plusieurs semaines avant l'apparition des adénopathies qui se fait à bas bruit. Très souvent, même, ces symptômes manquent totalement, et c'est le problème de l'apparition d'adénopathies isolées qui se trouve posé. Ces polyadénopathies diffuses, froides, apyrétiques, si fréquentes chez

l'enfant, et si souvent négligées doivent évoquer au premier chef la toxoplasmose. C'est ici que prend toute sa valeur la découverte d'une éosinophilie sanguine associée éventuellement à la présence de cellules mononucléées dans le sang.

Le pronostic de ces formes ganglionnaires est excellent et la guérison est de règle. L'évolution, cependant, est souvent prolongée, les adénopathies persistent très longtemps, l'asthénie est longue à disparaître. Des rechutes sont possibles avec réapparition des adénopathies, fléchissement de l'état général, même cortège symptomatique d'accompagnement, réascension du taux des anticorps.

Il n'est pas douteux, enfin, que beaucoup de ces formes passent inaperçues, car elles attirent peu l'attention, et il est probable que la toxoplasmose explique un certain nombre de polyadénopathies traînantes avec asthénie chez l'enfant (115).

2 - La forme cérébro-méningée :

Son début est généralement brutal avec signes infectieux plus ou moins marqués, notamment la fièvre est quasiment constante. Au syndrome neurologique peut s'associer une éruption cutanée voir un purpura (115), ainsi qu'une chorioretinite. Son pronostic est surtout lié à la possibilité de formes mortelles mais quand la guérison s'observe, elle se fait sans séquelles, réserve faite cependant des lésions oculaires associées qui peuvent évoluer pour leur propre compte. Il est possible que ces formes neurologiques entrent dans le cadre étiologique de certaines méningites lymphocytaires aiguës d'apparence essentielle.

3 - La forme généralisée, aiguë, ou exanthématique :

Elle traduit souvent l'existence d'une toxoplasmose grave et parfois mortelle. Elle ressemble au typhus exanthématique ou à une rickettsiose. Vraisemblablement due à une invasion massive de l'organisme par des parasites prolifères, elle commence par une phase septicémique à laquelle succéderait une phase de dissémination lymphatique, et ensuite une phase d'envahissement de tous les tissus et viscères.

a - Symptômes : la maladie débute brusquement par un syndrome infectieux sévère : fièvre élevée avec frissons, sueurs abondantes, arthralgies, myalgies, asthénie prononcée, céphalées. On peut noter une angine, un coryza, de la toux.

Quatre à sept jours après apparaît une éruption cutanée maculo-papuleuse qui s'étend à tout le corps mais épargne la paume des mains et la plante des pieds, et disparaît en 1 à 2 semaines. Dans le même temps survient une lymphadénite qui peut être généralisée mais qui intéresse surtout les chaînes ganglionnaires céphaliques et cervicales ; ces adénopathies persisteront très longtemps après la guérison.

b - Evolution : L'évolution est souvent émaillée de nombreuses complications, certaines pouvant entraîner la mort. Ces complications sont liées à l'apparition d'autres localisations viscérales : n'importe quel organe peut être touché, bien que les symptômes puissent prédominer au niveau de l'un ou l'autre. Il peut s'agir :

- De manifestations nerveuses, souvent terminales.

- De manifestations myocardiques avec dyspnée d'effort, douleurs précordiales angineuses, tachycardie sinusale, bruit de galop à l'auscultation. La silhouette cardiaque est élargie et l'électrocardiogramme montre des signes de myocardite.

- De manifestations pulmonaires avec toux, cyanose, dyspnée et râles à l'auscultation, reflets d'une pneumonie interstitielle disséminée.

- De manifestations musculaires à type de polymyosite.

- Il peut exister une hépatomégalie et une splénomégalie.

- Mais il serait rare de rencontrer des manifestations oculaires dans cette forme généralisée (67 bis).

4 - Les autres formes :

Il n'y a pas, en fait, de différence essentielle entre les trois formes que nous venons de voir ; on peut y retrouver les mêmes symptômes. Il y a simplement une différence de degré ou de sévérité et une différence dans la prédominance des différentes localisations parasitaires. On peut ainsi décrire d'autres formes symptomatiques selon que l'une ou l'autre des différentes manifestations cliniques que nous avons analysée plus haut retient l'attention. Il peut s'agir :

- De formes exanthématisques, accompagnées souvent de myalgies, pouvant faire discuter une rubéole, une rougeole.

- De formes oculaires : nous avons vu qu'il s'agissait, le plus souvent, de rechute de chorioretinite congénitale, mais des lésions oculaires acquises sont loin d'être rares au cours des toxoplasmoses cérébro-méningées. On peut en observer aussi au cours de toutes les formes généralisées, des formes exanthématisques, et même au cours des toxoplasmoses ganglionnaires (159).

- De formes cardiaques, pulmonaires, articulaires, musculaires.

II - LES FORMES INAPPARENTES

Leur existence est un fait bien établi. Nous avons vu l'extrême fréquence de l'infection au cours de la seconde enfance et de l'adolescence puisque près de 75% des enfants arrivant vers leur 15^e année ont déjà contracté la maladie, en France du moins. La même impression ressort des autres statistiques faites en France et à l'étranger (21, 50, 56, 65, 85, 117, 151, 177). Il semble donc que la primo-infestation, dans la très grande majorité des cas, passe totalement inaperçue ou ne se manifeste que par de petits signes passagers et bénins et par là même facilement négligés et méconnus : baisse passagère du rendement scolaire chez l'élève, fièvre ganglionnaire de courte durée, adénopathies isolées si fréquentes chez l'enfant.

Ces constatations semblent, du reste, confirmées par certaines observations cliniques : infection accidentelle où seule une montée des anticorps a été observée, en dehors de toute manifestation clinique associée (147) ; isolément du parasite, à partir du sang, chez une femme qui ne présentait aucun symptôme clinique (136) ; découverte de kystes de toxoplasmes dans le myocarde de sujets décédés accidentellement et qui n'avaient aucun antécédent que l'on puisse attribuer à la toxoplasmose (105).

On conçoit facilement qu'une affection aussi répandue et si souvent muette de toute expression clinique, expose à des coïncidences fréquentes, qu'une rubéole ou une mononucléose infectieuse, par exemple, puisse très bien coexister avec une toxoplasmose acquise inapparente ou non ; c'est dire, aussi, la difficulté de rattacher à la toxoplasmose des symptômes cliniques même associés à des réactions sérologiques significatives et la nécessité d'une confrontation clinique et biologique étroite.

III - LES FORMES DE LA FEMME ENCEINTE

L'étude de la toxoplasmose maternelle revêt une importance de premier ordre eu égard à la gravité de certaines formes de toxoplasmose congénitale.

1 - Etude clinique :

Cette étude peut se faire rétrospectivement par l'interrogatoire des mères ayant donné naissance à des enfants atteints de toxoplasmose congénitale. Il est parfois possible, en effet, de retrouver dans l'histoire de la grossesse des symptômes qui n'ont pas toujours paru inquiétants : adénopathies, asthénies, métrorragies ; plus souvent de la fièvre, des céphalées, des arthralgies, des sciatalgies, voire même la rupture prématurée des membranes (33). Ces faits sembleraient donc témoigner d'une infection acquise au cours même de la grossesse, ce que paraît confirmer l'étude systématique des anticorps maternels (35, 91, 147, 172) : la toxoplasmose congénitale ne se rencontre que chez des enfants nés de mère ayant un titre très élevé d'anticorps, ce qui suppose une infestation très récente. Certaines observations où le diagnostic de toxoplasmose a été porté au cours même de la grossesse et que nous résumons succinctement dans le tableau ci-après, permettent de schématiser les faits de la manière suivante : lorsque les signes cliniques sont constatés dans les mois qui précèdent la grossesse (162), même si ces signes cliniques persistent, voire même apparaissent au tout début de la parturition (69), l'enfant n'est pas infecté, la primo-infestation maternelle étant antérieure à la grossesse. Lorsque les manifestations cliniques apparaissent à partir du second mois (14), ce qui suppose une primo-infestation contemporaine du tout début de la grossesse, l'enfant a toutes les chances de faire une toxoplasmose congénitale grave. Il en est de même jusqu'au 6^e mois de la grossesse (159, 1). A partir du 7^e mois, il semble que l'enfant soit à l'abri d'une toxoplasmose congénitale grave, mais non d'une forme asymptomatique, purement sérologique ou à évolution retardée. En voici un exemple :

Obs. n° 1 :

Nicole O... est une jeune primipare de 23 ans, sans antécédent particulier. Elle présente, au début du mois de février 1961, au 7^e mois d'une grossesse sans incident, un petit épisode fébrile avec angine et adénopathie sous-maxillaire droite. On ne constate aucun foyer infectieux localisé pour expliquer cette adénopathie et on pense au diagnostic de toxoplasmose. Les réactions sérologiques pratiquées le 22 février 1961 sont positives à 1/500 pour le test de lyse et à 1/1000 pour la réaction de fixation du complément. On prescrit jusqu'à l'accouchement un traitement par les sulfamides (tétrasyulfamide) : la fièvre et l'angine disparaissent en une semaine, l'adénopathie régresse mais persiste jusqu'à l'accouchement.

	Tableau clinique chez la mère	Date d'apparition des symptômes chez la mère	Etat de l'enfant à la naissance	Moyens de diagnostic
STANTON et PINKERTON (162)	Adénopathies	7 semaines avant la grossesse	Normal	Pseudokystes toxoplasmiques trouvés dans un ganglion 7 semaines après le début clinique.
GARD et MAGNUSSON (69)	Adénopathies + Fièvre	1er mois de grossesse	Normal (3.800)	- Toxoplasme trouvé dans un ganglion 1 mois après le début des adénopathies - Ascension des anticorps maternels.
BECKETT et FLYNN (14)	Adénopathies + Fièvre	2ème mois de grossesse	Toxopl. congénitale 1.700 g. D.C. 13 heures après la naissance	- Pseudokystes toxoplasmiques trouvés dans le placenta. - Dye-test 1/16.000 à la naissance.
SIIM (159)	Adénopathies sans fièvre	3 ème mois de grossesse	Toxoplasmose congénitale	- Dye-test : 1/250 au 4ème mois 1/1.250 à la naissance - F.C. : 1/4 au 4 ème mois 1/32 à la naissance
ALEXANDER et CALLISTER (1)	Adénopathies + Douleurs abdominales + Hémorragies utérines	6ème mois de grossesse	Toxoplasmose congénitale D.C 45 minutes après la naissance	- broyat ganglionnaire inoculé à l'animal 6 semaines après la naissance.

Le 16 mars 1961, à la 33^e semaine de la grossesse, naît une fille criant aussitôt, pesant 2.300 g. L'examen clinique de cette enfant est normal : réflexes archaïques présents, pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie. Les réactions sérologiques de toxoplasmose pratiquées dans le sang du cordon sont positives à 1/2.000 pour les deux réactions.

Le 30 septembre 1961, les réactions de la mère montrent un accroissement du taux des anticorps à 1/4.000 pour le test de lyse, à 1/2.000 pour la réaction de fixation du complément. Celles de l'enfant, âgée de 6 mois, objectivent une ascension à 1/3.125 pour le test de lyse, à 1/2.500 pour la réaction de fixation du complément. L'examen clinique reste normal : le périmètre crânien est de 43 cm., l'enfant se tient assise, les réflexes archaïques ne sont plus retrouvés. Il n'existe aucun trouble oculaire au fond d'oeil, l'électroencéphalogramme ne décèle aucune autre anomalie qu'un tracé un peu ample et très légèrement ralenti, dans les limites de la normale.

De janvier à mars 1962, l'enfant est traitée par la spiramycine et les sulfamides. Elle a sa première dent à 9 mois, marche à 11 mois, dit quelques mots à 18 mois. A cette époque le comportement est normal et les tests psychomoteurs objectivent un âge en rapport avec l'âge réel, l'électroencéphalogramme n'est pas perturbé.

Le 18 octobre 1962, de nouvelles réactions sérologiques sont pratiquées. Leur titre est descendu, chez la mère, à 1/500 pour la réaction de fixation du complément. On constate aussi une régression du taux des anticorps chez l'enfant : test de lyse à 1/625, réaction de fixation du complément à 1/1.000. L'examen du fond d'oeil est normal, l'électroencéphalogramme n'est pas perturbé.

Dates	Mère		Enfant	
	T.L.T.	F.C.	T.L.T.	F.C.
22.II.61	1/500	1/1.000		
16.III.61 (sang cordon)	1/2.000	1/2.000	1/2.000	1/2.000
30.IX.61	1/4.000	1/2.000	1/3.125	1/2.500
18.X.62		1/500	1/625	1/1.000

Discussion :

La mère de cette enfant a sûrement contractée une toxoplasmose dans les derniers mois de sa grossesse : constatation d'une adénopathie au 7^e mois, élévation significative du taux des anticorps à partir de cette date.

L'enfant présente une toxoplasmose congénitale : ascension des anticorps dans les semaines et mois qui suivent la naissance excluant l'hypothèse d'un simple transfert passif des anticorps maternels. Il s'agit d'une forme mineure, purement sérologique, réserve faite d'une évolution retardée qui justifie une surveillance prolongée dans les années à venir.

On peut invoquer, pour expliquer la bénignité actuelle de cette toxoplasmose :

a - le caractère tardif de la primo-infestation maternelle (vers le 6^e mois de la grossesse).

b - l'action du traitement précoce de la mère et de l'enfant.

2 - Physiopathologie :

La contamination du fœtus se ferait au tout début de l'infection maternelle : la pénétration du parasite dans la circulation foetale serait consécutive à une lésion placentaire créée par le parasite lui-même et non à l'occasion d'une altération placentaire antérieure (59, 86). Le toxoplasme est en effet capable de traverser un placenta intact à la suite de cette lésion initiale qui paraît survenir très tôt après l'infection maternelle. Cette pénétration survient donc à une période où les anticorps maternels sont encore insuffisants pour protéger l'enfant. Il est aussi possible que la circulation foetale soit privée, au cours des premiers mois de la grossesse, des substances thermolabiles nécessaires à l'élaboration des anticorps, exposant ainsi davantage l'enfant à la contamination. Ainsi pourrait-on expliquer la gravité des formes contractées en début de grossesse, à une période où le fœtus est moins apte à fabriquer ses propres anticorps. Peut-être aussi l'embryon est-il plus vulnérable que le fœtus (79).

La contamination se faisant par voie sanguine, on peut s'attendre aussi à ce que les lésions foetales soient diffuses et à ce que les deux fœtus soient atteints en cas de grossesse gémellaire. On peut aussi concevoir, dans ce dernier cas, qu'un fœtus puisse échapper à l'infection ou celle-ci être suffisamment minime pour qu'il puisse être protégé par les anticorps maternels et par conséquent présenter moins de lésions.

Il semble, enfin, qu'une infection maternelle préalable ne fasse courir aucun risque au fœtus actuel ou futur (91), qu'une mère ayant donné naissance à un enfant atteint de toxoplasmose congénitale ne récidivera pas au cours de ses grossesses ultérieures, bien que le cas ait été rapporté (80). Au contraire, des anticorps chez la mère protègent probablement l'enfant contre la maladie. En fait, le seul cas où l'enfant est exposé est celui où la mère, dépourvue d'anticorps, contracte la maladie pendant sa grossesse; ceci n'est d'ailleurs pas constant, et il est des exemples où les anticorps sont apparus en cours de grossesse et sont montés à des chiffres élevés, et qui se sont terminés par l'accouchement d'enfant indemne de toute toxoplasmose congénitale (91).

3 - Prophylaxie de la toxoplasmose congénitale :

Nous avons vu que la fréquence de la toxoplasmose congénitale était estimée à 1 ou 2 cas pour 10.000 grossesses (91). Une enquête sérologique systématique est actuellement en cours en France (35) en vue d'évaluer le risque foetal au cours des toxoplasmoses maternelles infra cliniques. En octobre 1961, 3,75% des femmes examinées avaient une sérologie nettement positive au moment de leur accouchement, trois d'entr'elles (soit 0,26%) avaient une sérologie témoignant d'une primo-infestation en cours de grossesse : deux des enfants (prématurés) paraissent avoir une toxoplasmose congénitale latente.

Le risque paraît donc très grand, et on conçoit la nécessité d'un effort de prévention par le dépistage systématique de la toxoplasmose dès le début de la grossesse si l'on sait, qu'en France, environ 15% des femmes arrivent à l'âge de parturition sans stigmates biologiques d'une infection ancienne. Ce dépistage devrait s'inspirer des directives suivantes, préconisées par M. LELONG (113) :

- Si l'infection constatée est ancienne, il n'y a pas à surveiller la femme ni à répéter les examens. C'est le cas le plus fréquent.
- Si les réactions sérologiques sont négatives, il faut les répéter au cours de la grossesse pour en constater, éventuellement, le passage à la positivité.
- Si l'on constate un taux élevé d'anticorps, on doit considérer l'infection comme récente et mettre en oeuvre le traitement.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I - LA TOXO PLASMOSE GANGLIONNAIRE

1 - L'adénogramme :

La ponction ganglionnaire ne permet pas de mettre en évidence le parasite, mais l'étude de l'adénogramme, s'il peut être normal ou ne montrer qu'une réaction inflammatoire banale, peut dans certains cas orienter les recherches vers le groupe des infections à mononucléaires en faisant découvrir une hyperplasie lymphoïde avec cellules histiocytaïres, des éléments hyperbasophiles et des macrophages.

2 - Les aspects histologiques des adénopathies de la toxoplasmose acquise :

Ils sont souvent plus spécifiques .

a - Aspect d'adénite inflammatoire banale.

b - Aspect de réticulose bénigne : l'architecture ganglionnaire est conservée mais, dans la corticale hyperplasiée, on rencontre des follicules lymphoïdes à centre clair, bien individualisés, contenant des cellules de type réticulaire en grand nombre, à noyau arrondi ou ovulaire, clair, souvent nucléolé. Le cytoplasme est abondant, clair, et contient un grand nombre de granulations basophiles.

La médullaire est le siège d'une réticulose réactionnelle avec de nombreuses cellules arrondies ou ovalaires, à noyau clair, à cytoplasme abondant, acidophile, groupées en amas de 4 à 5, réalisant des taches claires qui parsèment le tissu ganglionnaire. Il est fréquent de trouver des images de phagocytose avec des débris basophiles. F. BANG (11) insiste sur la spécificité de cette réticulose médullaire qui serait l'expression morphologique caractéristique de la toxoplasmose ganglionnaire.

c - Aspects pseudo-malins : La toxoplasmose ganglionnaire peut, enfin, revêtir un aspect histologique difficile à différencier d'une réticulose histio-monocytaire maligne ou d'une forme atypique de maladie de Hodgkin par ses anomalies cellulaires avec mitoses fréquente, à la limite de la malignité. Ceci montre bien la difficulté du diagnostic histologique, et c'est là que prennent toute leur valeur les constatations cliniques : aspect du malade, état général habituellement bien conservé, absence d'hépto-splénomégalie; hématologiques ; vitesse de sédimentation non accélérée, et thérapeutique : c'est le traitement qui, en définitive, permettra de trancher (145).

d - Il est tout à fait exceptionnel de trouver des kystes toxoplasmiques comme M.F.STANTON et H. PINKERTON ont pu le faire (162).

II - LA TOXOPLASMOSE VISCERALE

1 - Dans le cerveau :

on constate la présence de granulomes miliaires et une infiltration péri-vasculaire ou péricapillaire se limitant à de petites zones disséminées aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise et s'accompagnant d'une prolifération de la microglie. Les méninges peuvent être épaissies et oedématisées. On y trouve des infiltrations cellulaires contenant des lymphocytes et des macrophages. Nous avons vu qu'il était très fréquent de trouver des kystes et d'isoler le parasite par inoculation à l'animal.

2 - L'atteinte oculaire :

se caractérise par l'existence de foyers granulomateux de la chorio-rétine, exceptionnellement de la sclérotique. Ces foyers, généralement uniques, se localisent de préférence au pôle postérieur. Ils détruisent complètement l'architecture normale de la rétine ; ils se composent d'une zone centrale, nécrotique, et d'une zone périphérique constituée par des lymphocytes, des cellules épithélioïdes, un certain nombre de cellules géantes. Ils s'accompagnent d'hémorragies, souvent discrètes, bien que les altérations vasculaires concomitantes soient évidentes. Il est exceptionnel de trouver des kystes parasitaires (181).

3 - Dans le muscle strié,

on voit des infiltrations à cellules rondes, au niveau des espaces conjonctivaux et des fibres musculaires qui sont gonflées, souvent hyalinisées ou partiellement détruites (103 bis).

4 - Le myocarde

peut présenter des lésions identiques.

5 - Les tissus placentaires

sont friables, granuleux, les cotylédons non distincts les uns des autres. Les villosités chorales sont larges ; le stroma est oedématisé ; les cellules de Langhans sont intactes ; le syncytium est ramassé en bandes multinucléolées à la surface des villosités. On peut trouver des kystes et des calcifications (14). Le parasite a pu être isolé du tissu placentaire et des lochies (122).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'allure particulière de certains syndromes adénopathiques, certains caractères spéciaux des désordres hématologiques peuvent avoir une réelle valeur diagnostique : il en est ainsi de ces formes polyadénopathiques, froides, apparemment banales, accompagnées d'une éosinophilie sanguine franche, devant lesquelles on a de bonne chance de dépister une toxoplasmose acquise (115). Mais, bien plus souvent, le diagnostic est malaisé.

I - LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

est souvent évoquée dans les formes polyadénopathiques subaiguës, fébriles, par le caractère des adénopathies sensibles, voire douloureuses, leur prédominance au niveau des chaînes céphaliques, l'existence de cellules mononucléées dans le sang. Certains arguments permettent cependant de différencier ces deux affections : recrudescence printanière de la mononucléose infectieuse, ses adénopathies sont moins disséminées, peut être plus volumineuses et surtout persistent moins longtemps ; la fièvre y est plus nette, plus constante ; l'angine, la splénomégalie, l'hépatomégalie, l'existence d'un ictère sont des arguments de valeur en faveur de la mononucléose infectieuse ; la mononucléose basophile y est beaucoup plus fréquente, plus prononcée, plus durable. Les adénopathies paraissent plus disséminées, plus petites et surtout plus durables dans la majorité des cas de toxoplasmose ; l'existence d'une éosinophilie sanguine sera un argument en faveur de cette dernière. Mais seuls, en définitive, les tests sérologiques et la réaction de Paul et Bunnell permettront de trancher la question. Mais il faut souligner la possibilité d'un test d'agglutination hétérophile positif associé à des réactions de toxoplasmose également positives à des titres significatifs. Ce fait semble être le résultat d'une pure coïncidence (36), les deux affections étant très fréquentes et pouvant s'observer à peu d'intervalles chez le même malade. Il ne paraît pas mettre en cause la spécificité de ces deux réactions (62),

La toxoplasmose acquise paraît bien être ainsi, à l'origine de certains syndromes mononucléotiques à réaction de Paul et Bunnell négative. La fréquence de tels syndromes est estimée par F.G. HOBSON (87) à plus de la moitié des cas cliniques de mononucléose infectieuse, et ce fait serait plus particulièrement fréquent chez l'enfant (62, 173). La toxoplasmose les expliquerait dans 5% des cas pour J.C. SIIM (157), dans 7% des cas pour J.K.A. BEVERLEY (18), dans 10 à 15% des cas pour G. DESMONTS et J. COUVREUR (44) ; mais la toxoplasmose acquise survenant plus volontiers entre 2 et 15 ans, on peut admettre que l'on a de bonne chance, pendant cette période, de faire un diagnostic de toxoplasmose devant un tableau de fièvre ganglionnaire à réaction de Paul et Bunnell négative.

II - LES AFFECTIONS GANGLIONNAIRES MALIGNES

Ce diagnostic se discute surtout dans les formes ganglionnaires froides, indolores, localisées et trainantes. Sa difficulté est liée d'une part à celle du diagnostic histologique : nous avons vu, en effet, la possibilité de lésions histologiques pseudo-malignes simulant une réticulose maligne ou une maladie de Hodgkin, d'autre part au fait que la toxoplasmose ganglionnaire peut s'associer à d'authentiques affections malignes : lymphogranulomatose maligne, réticulosarcome, lymphosarcome. Ces associations, signalées par quelques auteurs (63, 115, 127, 157) illustrent la prudence avec laquelle on doit rapporter à la parasitose les signes cliniques observés et la nécessité d'un examen complet à la recherche notamment d'un fléchissement net de l'état général, de métastases viscérales, d'une accélération marquée de la vitesse de sédimentation globulaire, pour ne pas laisser évoluer sous le couvert d'une affection bénigne, une adénopathie maligne qui aurait pu bénéficier d'une sanction thérapeutique précoce.

III - LES HEMOPATHIES MALIGNES ,

notamment une leucose lymphoïde, peuvent être soupçonnées, mais les signes hématologiques doivent suffire à lever les doutes.

IV - LES AUTRES FORMES DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

peuvent faire discuter en présence d'un exanthème une rickettsiose, une fièvre typhoïde. On éliminera une méningite tuberculeuse avant de reclasser une forme neurologique dans le cadre des méningites lymphocytaires qu'elle peut permettre de démembrer.

TRAITEMENT

Dans la grande majorité des cas, la toxoplasmose acquise guérit spontanément et ne nécessite qu'un traitement symptomatique. Cependant, les formes méningées, les formes oculaires, les formes graves et surtout les formes maternelles doivent requérir un traitement spécifique.

Les premiers produits utilisés, préconisés par A.B. SABIN et J. WARREN, furent les sulfamides, type sulfamérazine, sulfaméthazine, et sulfadiazine. Employés seuls, ils nécessitent une administration prolongée à des doses importantes, d'où l'utilité de leur association qui améliore leur tolérance.

En 1953, D.E. EYLES (53) rapporte l'effet très net de la pyriméthamine sur le toxoplasme, mais c'est un corps toxique lorsqu'il est utilisé longtemps et à doses fortes. La posologie maxima est de 50 mg par jour, à condition d'arrêter le médicament au bout de deux semaines au plus. On peut observer, au cours de ce traitement, des réactions mégalo-blastiques de la moelle osseuse, une anémie avec leucopénie, d'où la nécessité d'une surveillance régulière de l'hémogramme ; un abaissement notable du taux des plaquettes doit faire interrompre le traitement. La pyriméthamine peut entraîner aussi des accidents cutanés : prurits, urticaires, rash, dont l'intensité peut parfois obliger à cesser le traitement, ainsi que des troubles digestifs : anorexie, nausées, pouvant disparaître par baisse de doses.

De tous les antibiotiques essayés, seule la spiramycine, et peut être la terramycine, semblent avoir une action nette sur le toxoplasme. La corticothérapie, à condition d'être utilisée sous chimiothérapie de couverture, a donné de bons résultats, dans les formes oculaires notamment. Elle aggrave la maladie chez l'animal d'expérimentation, mais il ne semble pas qu'elle ait eu une incidence fâcheuse sur l'évolution de l'infection chez plusieurs enfants soumis à un traitement hormonal intensif pour une toute autre affection (115).

Le traitement comporte une ou plusieurs cures avec association à un sulfamide soit de la pyriméthamine pendant 15 à 20 jours, soit de la spiramycine pendant 3 à 6 semaines. On insiste sur la nécessité d'un traitement précoce, ces drogues n'étant actives que sur les formes végétations du parasite, pratiquement inefficaces sur les formes enkystées. Dans les formes oculaires, un triple traitement par les sulfamides - la pyriméthamine et la spiramycine semble indiqué, en contrôlant toutes les 3 semaines le test de lyse dans le sérum et dans l'humeur aqueuse (7) ; certains y ajoutent les corticoïdes qui semblent accélérer la stabilisation des lésions oculaires.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

Tania H... est une prématurée née à 7 mois. La grossesse s'est passée sans incident ; l'enfant crit aussitôt après la naissance, pèse 1630 g. et est placée en couveuse pendant deux mois. C'est la 5^e d'une fratrie bien portante, son frère jumeau est normal.

A l'âge de 9 mois, on constate déjà un petit retard ; l'enfant s'intéresse peu à son entourage, elle est hypotonique, présente un strabisme et une attitude en opisthotonos.

A l'âge de 3 ans 1/2, le 11 novembre 1959, l'enfant est hospitalisée. Le retard psychomoteur est net : elle ne marche pas seule mais parle assez bien, elle est hypotrophique : pèse 10 kgs ; sa taille est de 79,5 cm. On constate une hypertonie des membres inférieurs, les réflexes tendineux sont vifs et diffusés, un signe de Babinski bilatéral est noté mais ne sera pas retrouvé aux examens suivants. Le périmètre crânien est de 47 cm. L'examen, pour le reste, est négatif : le foie et la rate sont de dimensions normales, aucune anomalie cardio-pulmonaire n'est observée ; la cuti-réaction à la tuberculine est négative ; l'hémogramme montre : 4.250.000 G.R., 85% d'Hb, VG = 1 ; 4.000 G.B. dont 66% de neutrophiles, 3% d'éosinophiles, 23% de lymphocytes, 8% de monocytes.

On envisage la possibilité d'une encéphalopathie d'autant plus que les tests psycho-moteurs objectivent un âge mental de 18 mois - 2 ans, que l'examen du fond d'oeil découvre une anomalie pigmentaire du bord temporal des deux papilles, sans étiquette étiologique précise, qu'un électro-encéphalogramme montre un tracé de bas voltage, généralisé et un ralentissement net et diffus, qu'une encéphalographie gazeuse découvre une petite dilatation du ventricule gauche au niveau du corps ventriculaire. On évoque le diagnostic de toxoplasmose.

Le 3 décembre 1959, le sérodiagnostic de toxoplasmose est faiblement positif à 1/125 pour le test de lyse, la réaction de fixation du complément est négative.

Le 18 décembre 1959, à l'occasion d'un petit épisode fébrile à 38° avec amygdalite, on constate une adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale. Un traitement sulfumidé amène une guérison rapide en 4 jours.

Le 4 janvier 1960, la fièvre remonte à 38°, l'enfant présente des sueurs abondantes, l'adénopathie devient douloureuse, présuppurative. Il n'existe aucun foyer infectieux buccal, dentaire, amygdalien ni de rougeur de l'orifice du canal de Sténon. Les autres territoires ganglionnaires sont libres, il n'existe pas de splénomégalie. L'enfant est calme, ne présente aucun trou-

ble digestif. L'hémogramme montre : 4.180.000 G.R., 95% d'Hb., VG = 0,98, 6.600 G.B. dont 56% de neutrophiles, 4% d'éosinophiles, 35% de lymphocytes, 5% de monocytes. La cuti-réaction à la tuberculine est toujours négative. Glycémie et bilan phospho-calcique sont normaux.

Le 8 janvier 1960, la fièvre a disparu ; deux jours plus tard l'adénopathie a diminué de volume : elle est ferme, mobile, indolore. Le 11 janvier, on note un ganglion sus-claviculaire droit de la taille d'une lentille et le séro-diagnostic de toxoplasmose montre un accroissement du taux des anticorps à 1/500 pour le test de lyse et la réaction de fixation du complément. Le 17 janvier, les adénopathies ont disparu. On note quelques râles sous-crépitaux disséminés dans les deux champs pulmonaires, régressifs en quelques jours. Le 29 janvier, le séro-diagnostic pratiqué sur le liquide céphalo-rachidien est négatif. Le 3 février les réactions sérologiques sont positives à 1/250 et le 23 mars elles ne le sont plus qu'à 1/125.

Dates	Test de Lyse	Fixation du complément
9.XII.1959	1/125	négative
11.I.1960	1/500	1/500
3.II.1960	1/250	1/250
23.III.1960	1/125	1/125
29.I.1960 L.C.R.	négatif	négative

Enquête sérologique familiale :

Elle montre des tests négatifs pour le frère jumeau. Les deux plus jeunes enfants ont leurs deux tests sensiblement positifs, tandis que les membres plus âgés n'ont d'anticorps titrables qu'au test de lyse et à des taux plus faibles. Cette famille reproduit donc exactement la répartition des tests positifs dans la population normale : taux d'anticorps d'autant plus élevé que l'enfant est plus jeune, plus proche de sa date de contamination. Aucun des enfants, sauf le frère jumeau, n'a échappé à l'infection, ce qui suppose une source de contagion constante : consommation de viande "saignante".

	Test de Lyse	Fixation du complément
Jumeau	Négatif	Négative
Frère 8 ans 1/2	1/500	1/125
Frère 11 ans	1/250	1/125
Soeur 14 ans	1/125	Négative
Mère 31 ans	1/125	Négative
Père 38 ans	1/125	Négative

Discussion :

L'histoire de la jeune Tania paraît assez simple. Elle est atteinte d'une arriération dont l'origine n'est pas connue, mais qui n'est peut être pas sans rapport avec la prématurité. Les réactions sérologiques mettent en valeur l'infestation toxoplasmique que l'on peut certainement considérer comme récente, acquise probablement vers le mois de novembre 1959. De plus, le frère jumeau ayant des réactions négatives, on peut penser à priori que la toxoplasmose de Tania n'est pas congénitale. Cette toxoplasmose n'explique pas l'état psycho-moteur de l'enfant, mais il ne paraît pas douteux que les adénopathies, sinon l'amygdalite et la fièvre, contemporaines de la période d'ascension des anticorps, ascension du reste à la limite de ce qui est considéré comme significatif et de courte durée, sont effectivement d'origine toxoplasmique.

oOo

OBSERVATION N° 2

Yves G... est un enfant de 6 ans 1/2 dont les antécédents se résument aux oreillons.

Le 17 mars 1961, précédée la veille de fièvre à 39°5 avec angine, apparaît une éruption faite de deux plaques érythémateuses de 2 à 3 centimètres de diamètre au niveau de la cheville et du genou droits, donnant une sensation rugueuse au toucher. Il aurait été constaté un signe de Köplik. Plusieurs frères et soeurs sont simultanément atteints de rougeole.

Les jours suivants, alors que la fièvre persiste à 39°, l'éruption se généralise, intéressant successivement l'abdomen, le thorax, la face, atteignant même le cuir chevelu et les conduits auditifs externes. Elle est faite de placards lenticulaires, confluent à la face, avec intervalles de peau saine ailleurs. Puis l'éruption commence à s'atténuer sur le tronc alors qu'elle reste intense à la face.

Le 22 mars 1961, au 7^e jour de la maladie, s'installe un état de mal convulsif avec secousses cloniques intermittentes dans la moitié droite du corps, perte de connaissance, pâleur, mousse aux lèvres, révulsion des globes oculaires.

L'enfant est alors hospitalisé. Il est amaigri, fébrile (38°5). On constate une conjonctivite, une hypotonie musculaire sans modification des réflexes, une hyperesthésie cutanée sans raideur méningée et un purpura. Sur le visage existe une éruption érythémato-papuleuse qui s'accompagne de quelques adénopathies cervicales. Les muqueuses gingivales et jugales sont

hyperémiées et le siège d'ulcérations grisâtres. Le pouls est accéléré à 120, l'examen cardiaque est normal. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Le reste de l'examen clinique est négatif. Il existe une glycosurie légère avec acétonurie mais la glycémie est normale. Le fond d'oeil et l'examen O.R.L. ne montrent rien de particulier. Par contre, le liquide céphalo-rachidien, clair et non hypertendu, contient 0,50 g. d'albumine, 0,91 g. de sucres, 6,96 g. de chlorures, 20 lymphocytes et 4 polynucléaires au mm³. Il ne renferme aucun germe, on n'y trouve pas de B.K. à l'examen direct ni après culture. L'hémogramme est modifié : 4.970.000 G.R., 95% d'Hb., VG = 0,95 ; surtout 22.200 GB dont 91% de neutrophiles, pas d'éosinophile, 7% de lymphocytes, 1% de monocytes, 1% de plasmocytes. La vitesse de sédimentation globulaire est légèrement accélérée : 8-22-90. Le prélèvement de gorge ramène quelques colonies de streptocoques hémolytiques ; l'hémoculture et les réactions tuberculiniques sont négatives ; la radiographie thoracique et le culot urinaire sont normaux. L'électro-encéphalogramme montre un rythme lent et ample dans toutes les dérivations avec nette prédominance postérieure gauche.

Devant ce tableau, on a évoqué, entr'autres, le diagnostic de toxoplasmose. Un sérodiagnostic fait le 28 mars, 12 jours après le début clinique, montre des chiffres moyennement positifs avec un titrage à 1/250 pour les deux réactions. Le 18 aout 1961, les réactions sont très fortement positives à 1/4.000, titre que l'on retrouve le 17 octobre. Chez la mère, le test de lyse est positif à 1/25 et la réaction de fixation du complément négative en octobre 1961.

Dates	Test de Lyse	Fixation du complément
28.III.1961	1/250	1/250
18.VIII.1961	1/4.000	1/4.000
17.X.1961	1/4.000	1/4.000
17.X.1961 (Mère)	1/25	Négative

L'évolution est rapidement favorable :

Sous l'effet d'un traitement antibiotique et neuro-sédatif, la conscience réapparaît vite, l'enfant devient plus calme et ne fait plus de convulsions. L'examen neurologique redevient tout à fait normal, l'éruption s'efface sans desquamation en quelques jours. Au 8^e jour la langue est vernissée avec un pointillé rouge sur la moitié antérieure. Au 12^e jour, elle est rouge avec un pointillé blanc. Au 15^e jour, elle est framboisée, puis reprend son aspect normal. Le liquide céphalo-rachidien redevient vite à la normale. L'hémogramme, une semaine après le début clinique, montre 17.200 GB dont 65% de neutrophiles, 14% d'éosinophiles, 18% de lymphocytes et 3% de monocytes.

Par la suite, le travail scolaire et le comportement demeurent normaux, aucun signe neurologique ou oculaire n'apparaît. L'électro-encéphalogramme s'améliore progressivement, seuls persistent, 10 mois plus tard,

quelques éléments plus lents que la normale. Entre temps, l'enfant a été traité pendant 2 mois par la spiramycine. Il n'a jamais refait de convulsions.

Discussion :

Ce qui revient à la toxoplasmose dans ce tableau clinique extrêmement complexe doit être discuté.

1 - Il n'est pas contestable que cet enfant ait présenté une scarlatine : présence de quelques colonies de streptocoques hémolytiques dans le pharynx abaissement du taux des antistreptolysines de 800 à 320 unités au cours de l'infection ; hyperleucocytose avec polynucléose ; glossite exfoliatrice.

2 - Il est probable également que la rougeole a été en cause : le médecin traitant avait constaté un signe de Köplik, et d'ailleurs les réactions sérologiques de rougeole se sont positivées entre mars et avril 1961. Mais l'éruption était totalement différente de l'éruption morbilleuse, tant du point de vue dermatologique qu'évolutif, débutant au genou et à la cheville, s'étendant ensuite de bas en haut, confluyente à la face.

3 - Il est peu satisfaisant de rapporter aux affections précédentes l'état de mal convulsif puisque cet enfant n'a jamais fait de néphrite (urée sanguine à 0,15 g/100), n'a jamais présenté de signe d'oedème papillaire au fond d'oeil et que la rapide rétrocession des signes cliniques, sans signes de localisation, élimine la possibilité d'une thrombo-phlébite cérébrale comme on en voit au cours des scarlatines graves.

En conclusion,

il semble bien que cet enfant ait présenté des symptômes relevant de 3 affections :

Nous avons vu ceux relevant de la scarlatine et de la rougeole. Les taux élevés des anticorps antitoxoplasmiques, les caractères et l'évolution si spéciale de l'exanthème plaident de toute évidence en faveur de l'infection toxoplasmique.

Il est, par contre, fort délicat de départager les responsabilités dans le déclenchement des manifestations convulsives, sans toutefois écarter a priori le rôle du toxoplasme.

R E S U M E

1 - La toxoplasmose acquise est une affection extrêmement répandue, puisqu'en France, 85% des adultes ont des réactions sérologiques positives. La primo-infestation survient surtout dans la seconde enfance et l'adolescence et près de 75% des enfants arrivant vers leur 15^e année ont déjà contracté la maladie.

2 - La contamination se ferait surtout par voie orale par ingestion de kystes parasitaires à l'occasion de consommation de viandes insuffisamment cuites, mais le parasite pourrait également pénétrer dans l'organisme au niveau des muqueuses pharyngées et des téguments. La salive pourrait être le vecteur de contamination interhumaine.

3 - A partir du chancre d'inoculation, le parasite diffuserait dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique, colonisant les tissus et viscères où il pourrait longtemps séjourner sous forme de kystes.

4 - Cliniquement, la toxoplasmose acquise peut donner lieu à un certain nombre de manifestations :

a - Adénopathies périphériques, localisées ou généralisées, à prédominance céphalique et persistant souvent très longtemps. Des territoires profonds, médiastinaux et mésentériques entr'autres, peuvent être atteints.

b - Manifestations cutanées : exanthème maculo-papulaire parfois associé à une aphtose, une lésion à type de vésicule sur la langue, des pétéchies du voile du palais, une rhino-pharyngite du reste discutable.

c - Manifestations viscérales : encéphalites, méningites albumino-lymphocytaires régressives ou mortelles ; chorioretinites en fait exceptionnelles chez l'enfant où elles sont le plus souvent le résultat d'une récurrence de chorioretinite congénitale ou plus rarement le témoin d'une atteinte oculaire au cours d'une toxoplasmose généralisée ou exanthématique ; myocardite, complication le plus souvent d'une forme généralisée aiguë ; manifestations générales et fonctionnelles, surtout fièvre et asthénie, plus rarement arthralgies, anoréxie, céphalées, myalgies ; la splénomégalie est exceptionnelle et du reste discutable.

d - Manifestations sanguines : les examens hématologiques sont souvent normaux. Dans certains cas, ils peuvent être caractéristiques en montrant une éosinophilie parfois importante, une mononucléose, plus rare

et en règle modérée, prenant toute leur valeur par leur association, leur caractère passager, le taux des autres éléments figurés du sang peu différent de la normale. La vitesse de sédimentation globulaire est le plus souvent normale, mais elle peut être légèrement accélérée.

5 - Le diagnostic de toxoplasmose repose d'une part sur la mise en évidence du parasite, au niveau d'un tissu ou viscère, par examen direct ou inoculation à l'animal, d'autre part sur l'existence de réactions sérologiques positives : "Dye-test" de SABIN-FELDMANN, réaction de fixation du complément. Ces tests, quand ils sont positifs, ne prouvent que l'existence d'une toxoplasmose acquise et il est nécessaire de confronter rigoureusement les constatations cliniques aux épreuves sérologiques avant d'affirmer l'origine toxoplasmique des symptômes constatés.

6 - Trois grandes formes cliniques sont à envisager :

a - Les formes symptomatiques qui groupent surtout :

- une forme ganglionnaire, de loin la plus fréquente.
- une forme généralisée, aiguë ou exanthématique au cours de laquelle on peut voir toutes les localisations viscérales de la maladie.
- une forme cérébro-méningée qui ne diffère de la précédente que par l'atteinte des centres nerveux qui est au premier plan.

b - Les formes inapparentes, de loin les plus fréquentes, traduites simplement par l'apparition d'anticorps antitoxoplasmiques, sans traduction clinique.

c - Les formes de la femme enceinte, sources de foetopathies, graves par leur survenue précoce au cours de la grossesse chez une femme dépourvue d'anticorps et qui devraient être l'objet d'une prophylaxie au même titre que la syphilis ou la tuberculose.

7 - L'anatomie pathologique fait notamment discuter des aspects pseudo-malins de certaines formes ganglionnaires pouvant simuler une réticulose maligne ou une maladie de Hodgkin.

8 - Le diagnostic différentiel s'efforcera de faire la part entre une toxoplasmose acquise et une mononucléose infectieuse, éliminera une affection ganglionnaire maligne qui peut s'associer à une toxoplasmose, fera discuter une éruption cutanée, une méningite.

9 - Le traitement comprend l'association, en cures répétées, d'un sulfamide avec la pyriméthanine ou la spiramycine et, éventuellement, un corticoïde.

CONCLUSIONS

Cette étude sur les toxoplasmoses acquises nous a paru intéressante à plusieurs points de vue :

1 - Elle nous a fait entrevoir l'extrême fréquence de cette maladie dans ses formes inapparentes et permis d'exposer quelques hypothèses sur le mode de contamination encore mal connu, mais qui paraît bien revêtir plusieurs aspects.

2 - Elle nous a montré que la toxoplasmose acquise, encore peu connue par rapport à la forme congénitale, est cependant loin d'être toujours asymptomatique. Sa traduction clinique est diverse : fièvre, adénopathies périphériques, exanthèmes, manifestations neurologiques ; nous avons, à ce sujet, rapporté deux observations de toxoplasmose ganglionnaire et un cas de toxoplasmose exanthématique fébrile avec détermination méningo-encéphalique probable.

3 - Elle nous a permis, enfin, de rappeler l'intérêt d'un dépistage systématique de la toxoplasmose chez la femme enceinte.

Ce dépistage permettrait une connaissance plus précise de la symptomatologie, en particulier celle des formes mineures et même infra-cliniques. Sa réalisation repose essentiellement sur l'examen sérologique systématique qui, pratiqué au cours du troisième mois de la grossesse au même titre que celui de la syphilis, pourrait constituer la base d'une prophylaxie de la toxoplasmose congénitale en permettant un traitement précoce et efficace de toute femme contractant la maladie au cours de sa grossesse.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté:
Pr. R. TURPIN Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEXANDER, C.M., CALLISTER, J.W. -
Toxoplasmosis of newborn : Histologie changes in mother's lymph node with presumptive isolation of toxoplasma from mother's lymph node by mouse passage.
Arch. Path. (Chicago), 60, 563, 1955.
- 2 - AMSTRONG, Ch., Mac MURRAY, F.G. -
Toxoplasmosis found by recovery of toxoplasma gondii from excised axillary gland -
J. Amer. Med. Ass., 151/13, 1103, 1953.
- 3 - ANDRINI, F., ORLANDELLA, V. -
Trattamento della toxoplasmosi sperimentale del topino bianco con alcuni antibiotici.
G. Mal. Infett. Parassit., 9/1, 12, 1957.
- 4 - ANSARI, MINOU -
Présence de toxoplasmes dans les frottis de conjonctivite palpébrale humaine.
Bull. Soc. Path. Exot., 41, 463, 1948.
- 5 - ARESIN, N. -
Statistische ergebnisse gezielter serofarb test - Untersuchungen in der Geburtshilfe mit besonderer -
Berücksichtigung der Missbildungsfrage -
Zbl - Gynak, 78/35, 1357, 1956.
- 6 - ARON, J.J.
Toxoplasmoses oculaires.
Ann. Ocul. PARIS, 193, 521, 1960.
- 7 - ARON, J.J. -
Le traitement de la toxoplasmose oculaire -
Ann. Ocul. PARIS, 194, 631, 1961.
- 8 - AWAD, F.I.
The diagnosis of toxoplasmosis - Lack of specificity of sabin-Feldman - Test.
Lancet, 267, 1055, 1954.
- 9 - BANG, F.
A contribution to the clinical and histological diagnosis of lymphogranulomatosis and of the glandular form of toxoplasmosis.
Ugeskr F. Laeg., 115, 116, 1953.

II

- 10 - BANG, F. -
Le diagnostic histologique de la forme ganglionnaire de la toxoplasmose -
Bull. Ass. Franc. Cancer; 40/3, 335, 1953.
- 11 - BANG, F. -
Réticulose médullaire focale, son importance pour le diagnostic de la toxoplasmose et de la lympho granulomatose dans sa forme prolongée.
Bull. Ass. Franc. Cancer, 44/1, 60, 1957.
- 12 - BATEMAN, M. -
Toxoplasmosis simulating glandular fever in the adult.
Brit. Med. J. 5037, 141, 1957.
- 13 - BEATTIE, C.P. -
Clinical and epimiological aspects of toxoplasmosis.
Tr Roy. Soc. Trop. Med et Hyg. 51/2, 96, 1957.
- 14 - BECKETT, R.S., FLYNN, F.J., Jr. -
Toxoplasmosis ; report of two new cases, with a classification and with a demonstration of the organisms in the human placenta.
New England J. Med. 249, 345, 1953.
- 15 - BELFRAGE, S., BERGDAHL, V. -
Acquired toxoplasmosis - Report of height cases.
Nord. Med., 58/48, 1849, 1957.
- 16 - BERNARD, J., MATHE, G. -
Un usurpateur, le virocyte.
Rev. Fr. Etudes Clin. Biol., 2/2, 115, 1957.
- 17 - BEVERLEY, J.K.A., BEATTIE, C.P., ROSEMAN, C. -
Human toxoplasma infection.
J. Hyg., 52, 37, 1954.
- 18 - BEVERLEY, J.K.A., BEATTIE, C.P. -
Glandular toxoplasmosis. A survey of 30 cases. Lancet
2/7043, 379, 1958.
- 19 - BEVERLEY, J.K.A., CALEY, J.P., WARRACK, A.J.N. -
Lymphadenopathy in toxoplasmosis.
J. Clin. Path., 11/2, 119, mars 1958.
- 20 - BEVERLEY, J.K.A., SKIPPER, E., MARSHALL, S.C.
Acquired toxoplasmosis with a report of a case of laboratory infection.
Brit. Med. J. 1, 577, 1955.
- 21 - BIAGI, Fr. F. -
Intradermo reacciones con tuberculina y toxoplasmina en Escarcega camp. Transmission de la toxoplasmosis.
Medicina (mexi) 33/678, 268, 1953.

- 22 - BINKHORST, C.P. -
Toxoplasmosis : a clinical, serological and histopathological study with special reference to eye manifestations.
Leiden - Hollande, Stendost Kroesc. , 1948.
- 23 - BOGACZ, J. -
Action comparée sur les toxoplasmes de diverses substances synthétiques et de quelques antibiotiques dont la spiramycine
Bull. Soc. Path. Exot., 47, 903, 1954.
- 24 - BONARD, E.C. PACCAUD, M.F., URECH, E. -
Adénite mésentérique toxoplasmique -
Rev. Med. Suisse Rom., 81, 355, 1961.
- 25 - BROWN, J., JACOBS, L.
Adult toxoplasmosis : report of a case due to laboratory infection -
Ann. Int. Med. 44/3, 565, 1956.
- 26 - CATHIE, I.A.B. -
Toxoplasma adenopathy in a child with isolation of the parasite.
Lancet, 2, 115, 1954.
- 27 - CATHIE, I.A.B. -
Toxoplasmosis in child hood -
Lancet, 1/16, 813, 1954.
- 28 - CATHIE, I.A.B. -
Glandular fever and the "out - patient syndrome" -
Med. Press, 234/4, 95, 1955.
- 29 - CATHIE, I.A.B. -
Toxoplasmose adénopathique
Pédiatrie, 11/6, 677, 1956.
- 30 - CATHIE, I.A.B. -
An appraisal of the diagnostic value of the serological tests for toxoplasmosis -
Tr. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg. 51, 104, 1957.
- 31 - CHRISTIANSEN, M., SIIM, J.C. -
Toxoplasmosis in hares in Denmark.
Lancet, 260, 1201, 1951.
- 32 - COUDERT, J. , GARIN, J.P. -
La toxoplasmose acquise de l'homme.
Rev. Lyon Med., 6 n° spécial, 395, 1957.
- 33 - COUVREUR, J. -
Etude de la toxoplasmose congénitale . A propos de 23 observations. Thèse Paris, 1955.

- 34 - COUVREUR, J. -
La toxoplasmose acquise de l'enfant et de l'adulte.
Rev. Praticien, 8/1, 314, 1955.
- 35 - COUVREUR, J. -
Aspects actuels de la toxoplasmose congénitale
Rev. Hyg. Med. Soc., 10/3, 187, 1962.
- 36 - COUVREUR, J., DESMONTS, G.
Toxoplasmose acquise et mononucléose infectieuse. Diag-
nostic différentiel et fréquence respective.
Nouvelle Revue Française Hemato. 1, 344, 1961.
- 37 - COUVREUR, J., DESMONTS, G.
Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300
congenital cases.
Develop. Med. Child Neurol, 4, 519, 1962.
- 38 - DESMONTS, G.
La toxoplasmose -
Rev. Praticien, 4/30, 2 823, 1954.
- 39 - DESMONTS, G.
Etat actuel du problème de la toxoplasmose humaine.
Arc. Franç. Ped -, 11, 57, 1954.
- 40 - DESMONTS, G. -
Diagnostic sérologique de la toxoplasmose.
Path. Biol. 8, 109, 1960.
- 41 - DESMONTS, G. -
Sérologie de la toxoplasmose.
Ann. Biol. Clin. , 19, 13, 1961.
- 42 - DESMONTS, G. -
Epidémiologie de la toxoplasmose.
Rev. Hyg. Med. Soc., 10, 201, 1962.
- 43 - DESMONTS, G., BARON, A., OFFRET, G., COUVREUR, J.,
LELONG, M., COUSIN, L. -
La production locale d'anticorps au cours des toxoplasmoses
oculaires.
Arch. Opht., 20, 137, 1960.
- 44 - DESMONTS, G., COUVREUR, J. -
La toxoplasmose acquise, étiologie possible d'un syndrome
mononucléosique.
Rev. Praticien, 12/25; 2713; 1962.
- 45 - DESMONTS, G., LE TAN VINN -
Sur la réaction de fixation du complément au cours de la toxo-
plasmose du cobaye.
C.R. Soc. Biol., 148/11- 12, 1 000, 1954.

- 46 - DESMONTS, G., LETAN VINH, COUSIN, L.
L'isolement du toxoplasme par inoculation à l'animal.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. 2, 555, 1957
- 47 - DUBOIS, M. -
Contribution à l'étude de la toxoplasmose humaine. Thèse
Paris, 1950.
- 48 - ECALLE, J.C. -
La toxoplasmose acquise -
Gazette Médicale, 64, 1357, 1957.
- 49 - ELIACHAR, E., DESMONTS, G., VISY, L. -
Toxoplasmose ganglionnaire
Ann. Pédiat. 33/68, 743, 1957.
- 50 - ELIAS, M.I., PORSCHE, Th.
Beiträge zum Problem der toxoplasmose - Serologische
Untersuchungen am Normalen und Hirngeschädigten, sowie
an Huden.
Z. Ges. Inn. Med., 15/2, 93, 1960.
- 51 - EPERSEN, E. -
Toxoplasmosis. A survey and a case of acquired pulmonary
toxoplasmosis.
Acta tub. Scand, 34/3-4, 163, 1957.
- 52 - ETCHEVERRY, R., REGONESI, C., GUZMAN, C., NAQUIRA, F.,
THERMANN, E. -
Toxoplasmosis adquirida. Forma glangliona.
Bol. Chil. Parasit., 11/2, 22, 1956.
- 53 - EYLES, D.E.
The present status of the chemotherapy of toxoplasmosis
Am. J. Trop. Med., 2/3, 429, 1953.
- 54 - EYLES, D.E., JONES, F.E.
The chenotherapic effect of pyrimethamine and sulfadiazine
or toxoplasmosis of the Norway.
Antibiot. and Chemother, 5/12, 731, 1955.
- 55 - FACQUET, J.
Cardiomégalie familiale apparemment bénigne affectant plu-
sieurs enfants d'une nombreuse famille.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 74, 3, 1958.
- 56 - FELDMAN, H.A.
The clinical manifestations and Laboratory diagnosis of
toxoplasmosis.
AM. J. Trop. Med. Hyg., 2/3, 420, 1953.
- 57 - FELDMAN, H.A.
Laboratory ~~methods~~ methods in current use for the study of toxoplas-
mosis.
Adv. Opht., 3, 1, 1954.

- 58 - FELDMAN, H.A.
The relation ship of toxoplasma antibody activator to the
serum properdin system.
Ann. New-York Acad. Sc., 66, 263, 1956.
- 59 - FELDMAN, H.A. -
Toxoplasmosis
Pediatrics 22, 559, 1958.
- 60 - FELDMAN, H.A., MILLER, L.T.
Toxoplasma epidemiological serology
Fed. Proc., 14, 462, 1955.
- 61 - FELDMAN, H.A., MILLER, L.T. -
Serological study of toxoplasmosis prevalence -
Am. J. Hyg., 64, 320, 1956.
- 62 - FIEHRER, A.
Mononucléose infectieuse et toxoplasmose
Rev. Path. Gen. Comp., 55/670, 1022, 1955.
- 63 - FINCKH, E.S.
Intercurrent infection with toxoplasma : organism found in
bone marrow of patient with advanced reticulosarcoma.
Med. J. Aust., 2, 965, 1954.
- 64 - FINK, L.
Geburtshilfliche vorsorge bei verdacht auf toxoplasmose.
Zbl. Gynak., 80/9, 325, 1958
- 65 - FISHER, O.D.
Toxoplasma infection in English children.
Lancet, 2, 904, 1951.
- 66 - FORBES, S.B.
Ocular toxoplasmosis ; report of cases.
Am. J. Opht, 44, 41, 1957.
- 67 - FOURNIER, A.
Toxoplasmose acquise - Forme fébrile monoganglion-
naire -
j. Sc. Med. Lille, 74/12, 580, 1956.
- 67 bis FRANCOIS, J.
La toxoplasmose oculaire acquise
Bull. Soc. Belge Ophtal., 130/1, 1961
- 67 ter FRENKEL, J.K.,
Dermal hypersensitivity to toxoplasma antigens (Toxoplas-
min) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 634, 1948.
- 68 FRENKEL, J.K., JACOBS, L.
Ocular toxoplasmosis
Arc. Ophtal, 59, 260, 1958.

- 69 - GARD, S., MAGNUSSON, J.H.
A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy.
Acta Med. Scand, 141, 59, 1951.
- 70 - GARIN, J.P.
Etude du toxoplasme et de la toxoplasmose humaine acquise.
Thèse Lyon, 1953.
- 71 - GARIN, J.P.
Formes cliniques, diagnostic et traitement de la toxoplasmose humaine.
J. Med. Lyon, 891, 155, 1957.
- 72 - GARIN, J.P. -
Note préliminaire sur l'essai de nouvelles techniques sérologiques adaptées au diagnostic de la toxoplasmose.
Path. Biol., 8/1-2, 127, 1960.
- 73 - GARIN, J.P. -
Les méthodes de laboratoire appliquées au diagnostic de la toxoplasmose humaine.
Rev. Hyg. Med. Soc., 10, 218, 1962.
- 74 - GIBSON, C.L. -
Distribution of toxoplasma antibodies in comparable urban and rural groups.
Pub. Health Rep., 71, 1119, 1956.
- 75 - GIRAUD, H., GASSIN, J., CAYOL, R.
Un cas probable de toxoplasmose acquise
Arch. Franc. Ped. 14/7, 758, 1957.
- 76 - GIROUD, P. & A., MARTINET, M.
Avortement et lésions des embryons chez la rate gestante inoculée avec toxoplasma gondii.
Bull. Soc. Path. Exot. 47/4, 505, 1954.
- 77 - GIROUD, P. , ROGER, F., BOGACZ, J.
A propos de la terramycine dans le traitement des affections tropicales. Son activité contre le toxoplasme. Bilan des résultats obtenus.
Bull. Soc. Path. Exot., 48/6, 804, 1955.
- 78 - GRANDJEAN, L.C. -
Toxoplasmosis and malignant tumor
Nord. Med. , 56, 1421, 1956.
- 79 - GULI, E. -
Rilievi istopatologici e considerazioni patogenetiche sulla toxoplasmosi sperimentale. Folia Hered. Path. 1959.

- 80 - GULLOTTA, F., MAZZOLENI, G., SPIGOLON, G. -
Su una osservazione non comune di toxoplasmosi con-
natale : rilievi anatomo - patologici ed immuno biologici -
Acta Ital. Anat. Istol. Path., 33/3-4, 315, 1959.
- 81 - HABEGGER -
Toxoplasmosse humaine : mise en évidence des parasites
dans les milieux intraoculaires (humeur aqueuse, exsudat
rétro-rétinien).
Arc. Opht., 14, 470, 1954.
- 82 - HARBOE, A.
Toxoplasma dye-test titers of 1 600 blood donors in Oslo -
Acta Path. Microbiol. Scand., suppl. 93, 325, 1952.
- 83 - HEDENSTROM, G., HULDT, G.
Frequency of positive toxoplasma titers among women of
child bearing age in Jämtland province during 1955.
Acta Paediat, 48/1, 100, 1959.
- 84 - HEDENSTROM, G., HULDT, G., LAGERCRANTZ, R.
Toxoplasmosis studies. Acta Paediat, 47, 329, 1958.
- 85 - HEDQVIST, T.
Toxoplasma infection at different ages, studied by the skin-
test method.
J. Hyg., 51/4, 478, 1953.
- 86 - HELLBRUGGE, Th. F., DAHME, E., HELLBRUGGE, F.K.
Tierexperimentelle Beobachtungen zur diaphazentaren in-
fektion der toxoplasmen.
Z. Tropenmed. Parasit, 4/3, 312, 1953.
- 87 - HOBSON, F.G., LAWSON, B., WIGFIELD, M.
Glandular fever : a field study
Brit. Med. J. 5075, 845, 1958.
- 88 - HOGAN, M.J.
Ocular toxoplasmosis - Amer J. Ophtalm, 46/4, 467, 1958.
- 89 - HOGAN, M.J., ZWEIGART, P.A., LEWIS, A. -
Persistence of toxoplasma gondii in ocular tissues.
Amer.J. Ophtalm, 42, 84, 1956.
- 90 - HOGAN, M.J., ZWEIGART, P.A., LEWIS, A.
Experimental ocular toxoplasmosis -
Arc. Ophtalm., 60, 448, 1958.
- 91 - HOLMDAHL, S.C.
Toxoplasmosis and pregnancy. J. OBSTET GYNAEK (Brit.
Emp.) 60, 765, 1953.
- 92 - HOLMDAHL, Jr. C., HOLMDAHL, K.
The frequency of congenital toxoplasmosis and some view

IX

points of the diagnosis.

Acta Paediat, 44/4, 322, 1955.

93 - HOLZEL, A.

An early clinical sign of infections mononucleosis.
Lancet, 2, 1054, 1954.

94 - HOOPER, A.D.

Acquired toxoplasmosis - Report of a case with autopsy findings, including a review of previously reported cases.
Arch. Pathol. 64, 1, 1957.

94 bis - HOPPELER, A., BRISSOU, J., PAPILLON, A, CHARDAC, R.

Anémie hémolytique aiguë chez un enfant de 5 ans - découverte de toxoplasmes dans le sang circulant.
Arc. Franç. Ped., 17/3, 1250, 1960.

95 - JACOBS, L, LUNDE, M.N.

Hemagglutination test for toxoplasmosis.
J. Parasitol, 43, 308, 1957.

96 - JACOBS, L.

Increasing knowledge on human toxoplasmosis
Am. J. Clin. Path. 26, 168, 1956.

97 - JACOBS, L., REMINGTON, J.S., MELTON, M.L.

The resistance of the encysted form of toxoplasma gondii.
Journ. Of Parasit, 46, 11, 1960.

98 - JACOBSSON, E.

Toxoplasmainfektion
Nord. Med., 49/23, 815, 1953.

99 - JEUNE, M., EUZEY, J., VIALTEL, M., CARRON, R., FOURNIER, P.

- Toxoplasmose acquise à forme ganglionnaire survenue chez 3 frères et simulant une maladie des griffes de chat.
Lyon Med., 201/16, 699, 1959.

100 - JOSEPH, R., DESMONTS, G., JOB, J.C., COUVREUR J.

Adénite mésentérique, localisation initiale probable d'une toxoplasmose acquise.
Arc. Franç. Ped. 14, 405, 1957.

101 - KABELITZ, H.

Toxoplasmosis und sternal punktst : Das cytologische und histologische Bild entzündlicher Granuloma.
Folia Haemat. (Frankfurt) 3/2, 197, 1959.

102 - KABELITZ, H.

Thérapie der toxoplasmose.
Munch. Med. Wschr, 181/26, 1127, 1959.

103 - KASER, H.

Beitrag zur symptomatologie und Therapie des Toxoplasmose im Kindesalter.
Ther. Umsch. 13/11, 241; 1956.

- 103 bis - KASS, E.M.
Toxoplasmosis in the human adult.
Arch. Int. Med. 89, 759, 1952.
- 104 - KAYHOE, D.E., JACOBS, L., BEYE, M.K., Mc CULLOUGH, N.B.
Acquired toxoplasmosis. Observations on two parasitologically proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides.
New. Engl. J. Med. 257/26, 1247, 1957.
- 105 - KEAN, B.H., GROCOTT, R.G.
ASYMPTOMATIC Toxoplasmosis
Am. J. Trop. Med. 27, 745, 1947.
- 106 - KIMBALL, A.C., COONEY, M.K. BAUER, H. SHEPPARD, C.G.
Studies on toxoplasmosis. Toxoplasma antibodies in obstetrical patients with extensive serological follow up.
J. Immunol. 81, 187, 1958.
- 107 - KLEINE, H.O.,
Toxoplasmosis als ursache von mongolismus.
Z. Geburtsh-Gynak, 147/1, 13, 1956.
- 108 - KLEINE, H.O.,
Toxoplasmosis als Ursache Kongenitaler Herzfehler
Arztl. Forsch., 11/8, 373, 1957.
- 109 - LAMY, M., SELIGMAN, M.
Toxoplasmosis acquise. Forme ganglionnaire de la maladie
Arc. Franç. Ped. 14, 855, 1957.
- 110 - LANDAU, A.
Glandular form of toxoplasmosis in a child.
Nord. Med. 41, 1575, 1951.
- 111 - LANGER, H.
Die hedeutung der Toxoplasmosis und Listeriose für den Geburtshelfer.
Geburtsh, U. Frauenheilk, 19/10, 881, 1959.
- 111 bis - LANGERON, L., ROUTIER, G.
Toxoplasmosis ganglionnaire acquise de l'adulte avec localisation médiastinale.
Soc. Anat. Clin. Lille, Dec. 1961.
- 112 - LELONG, M.
La toxoplasmosis du nouveau-né et sa prophylaxie.
Ann. Ped. 33/47-48, 2924, 1957.
- 113 - LELONG, M.
Sur la prophylaxie de la toxoplasmosis du nouveau-né et de la femme enceinte.
Pédiatrie, 13/8, 931, 1958.

- 114 - LELONG, M., ALISON, F., DESMONTS, G., FONTAINE, M., MICHELIN, J.
Réflexions sur 7 cas de toxoplasmose congénitale. Les différents aspects cliniques de cette affection.
Arc. Franç. Ped. 16/433, 1959.
- 115 - LELONG, M., BERNARD, J., DESMONTS, G. COUVREUR, J.
La toxoplasmose acquise. Etude de 227 observations.
Arc. Franç. 17/3, 281, 1960.
- 116 - LELONG, M., DESMONTS, G.
L'emploi du microscope à contraste de phase dans la réaction de Sabin-Feldman.
Compt. Rend. Soc. Biol. 145, 1660, 1951.
- 117 - LELONG, M., DESMONTS, G.
Sur la signification des réactions sérologiques de la toxoplasmose en clinique humaine.
Presse Med. 63, 133, 1955.
- 118 - LELONG, M., DESMONTS, G., LE TAN VINH, NEZELOF, C., SATGE, P., COUVREUR, J.
La forme garglionnaire de la toxoplasmose acquise de l'enfant : deux observations personnelles.
Arc. Franç. Ped. 11, 1092, 1954.
- 119 - LITWINS, J., LEIBOWITZ, S.
Abnormal lymphocytes ("virocytes") in virus diseases other than infections mononucleosis.
Acta Haemat. 5, 223, 1951.
- 120 - MAGNUSSON, J.H.
Toxoplasmic Encephalitis in a child infected in utero.
Acta Psych. et Neurol. suppl. 46, 193, 1947.
- 121 - MASON, W.R., ADAMS, E.K.
Infections mononucleosis. An analysis of 100 cases with particular attention to diagnosis, liver function tests and treatment of selected cases with prednisone.
Am. J. Med. Sc. 236, 447, 1958.
- 122 - MELLGREN, J., ALM, L. KJESSLER, A.
The isolation of toxoplasma from the human placenta and uterus.
Acta. Path. Microbiol. Scand. 30/1, 59, 1952.
- 123 - MIDDENDORF, L.
Zur frage der connatelen und erworbenen toxoplasmose
Med. Mschr., 6, 501, 1952.
- 124 - MOLLARET, H.
L'étiologie des adénites mésentériques auguës.
Rev. Praticien 12/4, 391, 1962.

- 125 - NICOLLE, Ch., MANCEAUX, L.
Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondii.
C.R. Acad. Sc., 147, 763, 1908.
- 126 - O'CONNOR, G.R.
Antitoxoplasma precipitins in aqueous humor.
Arch. Ophtalm., 57, 52, 1957.
- 127 - O'REILLY, M.J.J.
Acquired toxoplasmosis : an acute fatal case in a young girl
Med. J. Australia, 2. 968, 1954.
- 128 - PATON, J.P., DICK, A. BEVERLEY, J.K.A.
Glandular toxoplasmosis. A report of three cases.
Scott. Med. J. 3, 249, 1958.
- 129 - PAUL, J.
Durch Isoleirung virulenter Passagestamme gesicherte toxoplasmose bei Meningitis Tuberculosa.
Msch. Kinderheilk, 102/4, 237, 1954.
- 130 - PAUL, J., KRUGER, M.
Sabin -Feldman und Toxoplasmin-Test im Kindesalter.
Z. Kinderheilk, 75/1, 90, 1954.
- 131 - PAUL, J. SCHLANSTEDT, R.
Antikörper bildung nach toxoplasma. Antigenezufuhr bei Kindern.
Z. Immun. Forsch., 113/1, 1, 1956.
- 132 - PAULLEY, J.W.
Myocardial toxoplasmosis.
Brit. Heart. J. , 18, 55, 1956.
- 133 - PELTONEN, T.
Toxoplasmosis. A case of family infection
Ann. Med. Int. Fenniae, 41, 127, 1952.
- 133 bis - PINKERTON, H., HENDERSON, R.G.
Adult toxoplasmosis.
J.A.M.A. 116, 807, 1941.
- 134 - PINKERTON, H., WEINMANN, D.
Toxoplasma infection in man.
Arc. Path. 30, 374, 1940.
- 135 - POTTS, R.E. , WILLIAMS, A.A.
Acute myocardial toxoplasmosis.
Lancet, 6921, 483, 1956.
- 136 - PRIOR, J.A., COLE, C.R., DOCTON, F.L., SASLAW, S.,
CHAMBERLAIN, D.M.
Toxoplasmosis. Report of three cases with particular

- reference to asymptomatic toxoplasma parasitemia in a young woman.
Arc. Int. Med. 92, 314, 1953.
- 137 - RAWAL, B.D., JHALA, H.I.
Studies on toxoplasmosis.
J.J.J. Group. Hosp. Grant. Med. coll. 1/1, 4, 1956.
- 138 - RAWAL, B.D., JHALA, H.I.
Toxoplasmosis and women.
J. Obstet. Gynaec. India, 7/1, 31, 1956.
- 139 - RAYMOND, J., UMDENSTOCK, R.
Toxoplasmose acquise et syndrome d'adénite aiguë mésentérique.
Arch. Franç. Ped. 16, 931, 1959.
- 140 - REVOL, L., MOREL, P.
L'adénogramme des adénopathies inflammatoires bénignes.
J. Med. Lyon., 904, 753, 1957.
- 141 - ROBINSON, P.
A case of toxoplasmosis with recovery.
Ann. Paediat. 168, 134, 1947.
- 142 - ROGER, F., GIROUD, P., ROGER, A.
Remarques importantes sur la fixation du complément dans la toxoplasmose humaine ou expérimentale. Supériorité de l'antigène pulmonaire souris sur les antigènes : péritonéal souris pulmonaire lapin ou chorio-allantoïdien.
Bull. Soc. Path. Exot. 48, 807, 1955.
- 143 - ROHMER, A., SIMON, J.P.
Etat actuel du traitement curatif et prophylactique de la toxoplasmose.
Strasbourg Med. 11, 366, 1960.
- 144 - ROTH, W., WERTHEMANN, A., HESS, R.
Postnatale und intrauterine experimentelle infektion der Ka-nichens mit einem abgeschwächten stamm von Toxoplasma gondii.
Schweiz. Z. Allg. Path. Bakt. 20/3, 257, 1957.
- 145 - ROUTIER, G.
La toxoplasmose ganglionnaire acquise de l'adulte. A propos de 6 observations.
Presse Med. 70/49, 2325, 1962.
- 146 - SABIN, A.B.
Toxoplasmic encephalitis in children
J.A.M., 116, 801, 1941.
- 147 - SABIN, A.B., EICHENWALD, H., FELDMAN, H., JACOBS, L.
Present status of clinical manifestations of toxoplasmosis in man.
J.A.M., 150, 1063, 1952.

- 148 - SABIN, A.B., FELDMAN, H.A.
Dye as microchemical indicators of new immunity
phenomenon affecting a protozoon parasite (Toxoplasma)
Science, 108, 660, 1948.
- 149 - SABIN, A.B. RUCHMAN, I.
Characteristics of the toxoplasma neutralizing antibody
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 51, 1, 1942.
- 150 - SAXEN, E., SAXEN, L., GRONROOS, P.
Glandular toxoplasmosis. A report of 23 histologically
diagnosed cases.
Acta Path. Microbiol. Scand. 44/4, 319, 1958.
- 151 - SCHNEIDER, J., GODDARD, D., HEINZ, H.J.
A toxoplasmin skin test survey amongst a group of south
Africa Bantu.
A. Afr. Med. J. 29/50, 1162, 1956.
- 152 - SEDALLIAN, P., GARIN, J.P., FAURE, P.
Toxoplasmose humaine acquise, angine, aphtose et porte
d'entrée bucco-pharyngée.
Presse Med. 62, 850, 1954.
- 153 - SHIVER, C.B., FRENKEL, E.P.
Palatine petechiae, an early sign in infections mononucléo-
sis.
J.A.M.A., 161, 592, 1956.
- 154 - SIIM, J.C.
Acquired toxoplasmosis. Report of 7 cases with strongly
positive serologic reactions.
J.A.M.A., 147, 1641, 1951.
- 155 - SIIM, J.C.
Studies on acquired toxoplasmosis. Report of a case with
pathological changes in lymph node removed at biopsy.
Acta Path. Microbiol. Scand., 30, 104, 1952.
- 156 - SIIM, J.C.
The histological picture in lymph nodes in acquired toxo-
plasmosis.
Schweiz. Z. Path. Bakt. 16/3, 506, 1953.
- 157 - SIIM, J.C.
Aetiological investigations in acquired toxoplasmosis with
lymphadenopathy in children and adults.
Proc. Roy. Soc. Med. 48, 1067, 1955.
- 158 - SIIM, J.C.
L'etat actuel de la toxoplasmose acquise humaine. Isolement
du parasite du ganglion ou du tissu musculaire.
Pediatrie 11, 902, 1956.

- 159 - SIIM, J.C.
Toxoplasmosis acquisita lymphodanosa : clinical and pathological aspect.
Ann. New York Acad. Sc. 64/2, 185, 1956.
- 160 - SIRCUS, W., CHURCH., R., KELLEHER, J.
Recurrent aphtous ulceration of the mouth. A study of the natural history, aetiology and treatment.
Quat. J. Med. 26, 255, 1957.
- 161 - SKIPPER, E., BEVERLEY, J.K.A., BAETTIE, C.P.
Acquired toxoplasmosis with a report of two cases simulating glandular fever and one possible case resembling typhus
Lancet 1/6, 287, 1954.
- 162 - STANTON, M.F., PINKERTON, H.
Benign acquired toxoplasmosis with subsequent pregnancy.
Amer. J. Clin. Path. 23/12, 1199, 1953.
- 163 - STROM, J.
Toxoplasmosis due to laboratory infection in two adults.
Acta Med. Scand. 139, 244, 1950, 51.
- 164 - THALHAMMER, O.
Die erworbene toxoplasmose. Eine kritische Übersicht
Wien Z. Inn. Med. 36/1, 1. 1955.
- 165 - TOLENTINO, P., BUCALOSSI, A.
Possibilita di ottenere una riposta anticorpale mediante vaccinazione con toxoplasmi uccini.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 28/12, 2002, 1953.
- 167 - TRAEGER, J., GARIN, J.P., FREYCON, M.T., JUVANON, J., FRIES, D.
Un cas de toxoplasmose ganglionnaire acquise.
Lyon Med. 201/16, 707, 1959.
- 168 - VAN SOESTBERGEN, A.A.
Het beloop van een laboratorium infectie met toxoplasma gondii.
Ned. T. Geneesk, 101/36, 1649, 1951.
- 169 - VAN THIEL, P.H.
Das problem der spezifizität der Sabin-Feldman farbtastes.
Ant. Van Leeuwenboek, 24/113, 1958.
- 170 - VERLINDE, J.D., MARKSTENIEKS, O.
Toxoplasmosis in Nederland.
Nederl. Tijds. J. Geneesk, 95, 2050, 1951.
- 171 - VERMEIL, C., DEDUIT, Y.
Enquête sérologique sur la toxoplasmose à Strasbourg.
Strasbourg Med. 11, 348, 1960.

- 172 - VIVELL, O., BUHN, W.H.
Zum problem der Toxoplasmose in der Gravidität.
Ergebnisse serologischer untersuchungen bei fertilen frau-
ensowie stellungnahme zur aurezomycin prophylaxe der
latenten toxoplasmose ;
Arztl., Forsch. 7/7, 326,, 1953.
- 173 - WAHLQUIST, B., EKELUND, H., TVETERAS, E.
Infections mononucleosis and pseudomononucleosis in
childhood.
Acta Paediat. 47, 120, 1958.
- 174 - WARENBOURG, H., CLAY, A. NIQUET, G., ADENIS, L.
La toxoplasmose acquise, à propos d'un cas.
Lille Med. 6/8, 744, 1961.
- 175 - WARREN, J., RUSS, S.B.
Cultivation of toxoplasma in embryonated egg. An antigen
derived from chorioallantoic membrane.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 67, 85, 1948.
- 176 - WARREN, J., SABIN, A.B.
The complement fixation reaction in toxoplasmic infection.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 51, 11, 1942.
- 177 - WEEKERS, R., BONNET de RUDDER., BASSLEER, J.
Formes cliniques de la chorioretinite toxoplasmique.
Arch. Ophtalm. 19, 481, 1959.
- 178 - WEINMAN, D., CHANDLER, A.H.
The specificity of the toxoplasma dye-test with survey data
Yale J. Biol. Med. 31, 74, 1958.
- 179 - WERNZ -BRUMBY, E.
Über-latente toxoplasmose bei frauen
Zbl. Gynak, 75/19, 721, 1953.
- 180 - WETTINGFELD, R.F., ROWE, J., EYLES, D.E.
Treatment of toxoplasmosis with pyrimethamine and triple
sulfonamide.
Ann. Int. Med. 44, 557, 1956.
- 181 - WILDER, H.C.
Toxoplasma chorio-retinitis in adults.
Arc. Ophtalm. 48, 127, 1952.
- 182 - WOLF, A., COWEN, D.
Granulomatous encephalomyelitis due to a Protozoon (Toxo-
plasma or encephalitozoon). Identification of a case from the
literature.
Bull. Neur. Inst. N.Y., 7, 266, 1938.
- 183 - WRIGHT, W.H.
A summary of the newer Knowledge of toxoplasmosis
A.m. J. Clin. Path. 28, 1, 1957.



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Telephone : ODÉon 58-90